



**Filipe Alexandre  
Vasques dos Santos**

**Utilidade Clínica da Procalcitonina nos Queimados:  
Diagnóstico de Infecção, Monitorização de  
Antibioterapia e Prognóstico.**



**Filipe Alexandre  
Vasques dos Santos**

**Utilidade Clínica da Procalcitonina nos Queimados:  
Diagnóstico de Infecção, Monitorização de  
Antibioterapia e Prognóstico.**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Matemática e Aplicações, realizada sob a orientação científica da Dra. Vera Afreixo, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro

Para a Bé.

## **o júri**

Presidente

Prof. Doutora Andreia Hall  
Professora Associada da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Luís Almeida  
Professor Associado Convidado da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Vera Afreixo  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Dr. Luís Cabral pela inspiração, dedicação, amizade e por me dar a oportunidade de utilizar os meus conhecimentos matemáticos por um bem maior. Agradeço à Dra. Vera Afreixo por me disponibilizar as ferramentas necessárias para estudar e interpretar os dados de uma amostra tão extensa e diversificada. Finalmente, muito obrigado a todos na Unidade de Queimados do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra por me receberem de braços abertos.

**palavras-chave**

Procalcitonina, infecção, sepsis, queimados, mortalidade, biomarcadores, análise estatística, curvas ROC, testes de hipóteses.

**Resumo**

A infecção sistêmica bacteriológica/fúngica (*sepsis*) é uma das principais causas de morte nos pacientes vítimas de queimaduras severas. Torna-se por isso imperativo a sua detecção prematura de modo a garantir um tratamento eficaz. No entanto, e fruto das consequências das queimaduras, esse processo é extremamente delicado. Tendo como principal motivação o estudo das potencialidades da procalcitonina como biomarcador na identificação e monitorização de sepsis em doentes queimados, foi realizada uma análise estatística da base de dados construída para cumprir uma parte dos objetivos deste estudo hospitalar.

# ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>1. CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA .....</b>	<b>13</b>
1.1 INTRODUÇÃO.....	13
1.2 MISSÃO.....	13
1.3 ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DOS CHUC.....	14
<b>2. UNIDADE DE QUEIMADOS .....</b>	<b>15</b>
2.1 INTRODUÇÃO.....	15
2.2 TRATAMENTO DO DOENTE QUEIMADO.....	16
2.3 MOTIVAÇÃO.....	19
2.4 PROCALCITONINA.....	25
<b>3. BASE DE DADOS .....</b>	<b>29</b>
3.1 VARIÁVEIS.....	30
3.2 ABSI .....	31
3.3 SUSPEITA DE SEPSIS .....	31
3.4 HEMOCULTURAS .....	32
3.5 FONTES DE INFORMAÇÃO.....	33
<b>4. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....</b>	<b>35</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS BASE .....	35
4.2 ANTECEDENTES CLÍNICOS.....	37
4.3 CARACTERÍSTICAS DO INTERNAMENTO.....	37
4.4 CARACTERÍSTICAS DO MICRORGANISMO ISOLADAS EM HEMOCULTURAS .....	41
4.5 DADOS DAS HEMOCULTURAS.....	43
4.6 SUSPEITA DE <i>SEPSIS</i> .....	43
4.7 DADOS DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS .....	44
4.8 INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS.....	45
4.9 VENTILAÇÃO MECÂNICA .....	45
<b>5. MÉTODOS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>47</b>
5.1 DADOS NÃO NORMAIS.....	47
5.1.1 <i>Procalcitonina</i> .....	47
5.1.2 <i>Superfície Queimada e ABSI</i> .....	48
5.1.3 <i>Antibióticos e Antifúngicos</i> .....	48

5.1.4 Restantes Variáveis.....	49
5.2 TESTES NÃO PARAMÉTRICOS .....	50
5.3 TAMANHO DE EFEITO .....	52
5.4 CURVAS ROC .....	52
5.5 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA.....	53
5.6 OBSERVAÇÕES .....	54
<b>6. ÓBITO .....</b>	<b>55</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS BASE .....	55
6.2 ANTECEDENTES CLÍNICOS.....	56
6.3 CARACTERÍSTICAS DO INTERNAMENTO.....	57
6.4 CARACTERÍSTICAS DOS MICRORGANISMOS .....	59
6.5 DADOS DAS HEMOCULTURAS.....	61
6.6 SUSPEITA DE SEPSIS .....	62
6.7 DADOS DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS .....	63
6.8 INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS.....	64
6.9 LESÃO INALATÓRIA E VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	65
6.10 BIOMARCADORES .....	66
6.11 MORTALIDADE COM CURVA ROC.....	69
<b>7 PROCALCITONINA .....</b>	<b>71</b>
7.1 BIOMARCADORES .....	71
7.2 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA SUSPEITA DE SEPSIS .....	71
7.3 CURVAS ROC PARA SUSPEITA DE SEPSIS .....	73
7.4 INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS.....	74
7.5 PRIMEIROS DIAS DE INTERNAMENTO.....	76
7.6 ÚLTIMOS DIAS DE INTERNAMENTO .....	77
7.7 ANTES E DEPOIS DA TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA.....	78
7.8 CARACTERÍSTICAS BASE .....	80
7.9 LESÃO INALATÓRIA E VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	83
7.10 LESÃO INALATÓRIA E GÊNERO.....	85
7.11 TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA.....	87
7.12 HEMOCULTURA.....	89
7.13 ANTECEDENTES CLÍNICOS.....	92
7.14 SUPERFÍCIE QUEIMADA/ABSI.....	94
7.15 ABSI AGRUPADO POR GÊNERO E LESÃO INALATÓRIA .....	96
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>99</b>



<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>103</b>
---------------------------	------------

## TABELAS

Tabela 1. Cálculo do ABSI .....	31
Tabela 2. ABSI e valores de sobrevivência.....	31
Tabela 3. Antecedentes clínicos .....	37
Tabela 4. ABSI esperado vs observado .....	39
Tabela 5. Tipo de bactéria.....	41
Tabela 6. Teste de KS para restantes variáveis .....	49
Tabela 7. Tipos de testes.....	50
Tabela 8. Sobrevivência esperada vs observada .....	58
Tabela 9. Óbito e ano de internamento .....	59
Tabela 10. Óbito e tipo de bactéria .....	60
Tabela 11. Óbito e PCT .....	66
Tabela 12. Óbito e restantes biomarcadores.....	67
Tabela 13. PCT e restantes biomarcadores.....	71
Tabela 14. Coeficientes do modelo de regressão logística.....	72
Tabela 15. Modelo de regressão logística para suspeita de sepsis .....	72
Tabela 16. Curva ROC para suspeita de sepsis.....	73
Tabela 17. Biomarcadores e Intervenções cirúrgicas .....	74
Tabela 18. Biomarcadores nos primeiros dias de internamento.....	76
Tabela 19. PCT nos últimos dias de internamento.....	77
Tabela 20. PCT antes e depois da medicação .....	78
Tabela 21. PCT antes e depois da medicação por suspeita de sepsis .....	79
Tabela 22. Biomarcadores antes e depois da medicação .....	80
Tabela 23. PCT e género.....	81
Tabela 24. Curva ROC para suspeita de sepsis por género .....	82
Tabela 25. Valor de corte por género para 75% de especificidade .....	82
Tabela 26. Valor de corte por género para máximo do índice Yoden .....	82
Tabela 27. PCT e idade do doente .....	82
Tabela 28. PCT e ventilação mecânica .....	83
Tabela 29. Curva ROC para suspeita de sepsis por lesão inalatória .....	84
Tabela 30. Valor de corte por lesão inalatória com 75 % de especificidade .....	84
Tabela 31. Valor de corte por lesão inalatória com máximo do índice de Yoden.....	85
Tabela 32. PCT e dias de ventilação mecânica .....	85
Tabela 33. Áreas da curva ROC por género e lesão inalatória.....	86
Tabela 34. Valor de corte por género e lesão inalatória com 75% de especificidade .....	87
Tabela 35. Valor de corte por género e lesão inalatória para máximo do índice de Yoden.....	87

Tabela 36. PCT e medicação.....	87
Tabela 37. PCT e dias sob antibióticos.....	88
Tabela 38. PCT e dias sob antifúngicos.....	88
Tabela 39. PCT e hemocultura.....	89
Tabela 40. PCT e estafilococo.....	90
Tabela 41. PCT e bacilo Gram negativo não fermentativo.....	91
Tabela 42. PCT e bactéria multirresistente.....	91
Tabela 43. PCT e antecedentes clínicos.....	92
Tabela 44. PCT e alcoolismo ou diabetes.....	93
Tabela 45. PCT e superfície queimada.....	94
Tabela 46. PCT e ABSI.....	94
Tabela 47. PCT e ABSI agrupado.....	95
Tabela 48. PCT e ABSI por lesão inalatória.....	96
Tabela 49. PCT e ABSI por género.....	97

## FIGURAS

Figura 1. Alterações provocadas por queimaduras .....	17
Figura 2. Fatores de sepsis nos doentes queimados .....	20
Figura 3. Idade .....	35
Figura 4. Género .....	36
Figura 5. Idade por género .....	36
Figura 6. Ano de internamento .....	37
Figura 7. Causa de queimadura .....	38
Figura 8. Grau de queimadura .....	38
Figura 9. Superfície corporal queimada (%).....	39
Figura 10. ABSI.....	39
Figura 11. Óbito e ano de internamento .....	40
Figura 12. Dias de internamento .....	40
Figura 13. Tipos de microrganismo .....	41
Figura 14. Estafilococo .....	42
Figura 15. Bactéria multirresistente .....	42
Figura 16. Bacilo Gram negativo .....	42
Figura 17. Número de bactérias .....	42
Figura 18. Número de fungos .....	42
Figura 19. Número de hemoculturas .....	43
Figura 20. Número de hemoculturas positivas .....	43
Figura 21. Número de dias com suspeita de sepsis.....	44
Figura 22. Número de dias com antibióticos .....	44
Figura 23. Número de dias com antifúngicos .....	44
Figura 24. Número de intervenções cirúrgicas .....	45
Figura 25. Número de dias com ventilação mecânica.....	45
Figura 26. Q-Q para PCT .....	48
Figura 27. Q-Q para superfície corporal queimada (%).....	48
Figura 28. Q-Q para dias sob antifúngico .....	49
Figura 29. Óbito e género .....	55
Figura 30. Óbito e idade .....	56
Figura 31. Óbito e antecedentes clínicos .....	57
Figura 32. Óbito e ABSI .....	57
Figura 33. Óbito e dias de internamento.....	57
Figura 34. Óbito e estafilococo.....	59
Figura 35. Óbito e bacilo Gram negativo .....	59

Figura 36. Óbito e bactéria multirresistente.....	60
Figura 37. Óbito e microrganismo .....	61
Figura 38. Óbito e número de bactérias detetadas .....	62
Figura 39. Óbito e suspeita de sepsis .....	62
Figura 40. Óbito e número de dias com suspeita de sepsis.....	63
Figura 41. Óbito e antibióticos .....	63
Figura 42. Óbito e antifúngicos .....	63
Figura 43. Óbito e intervenção cirúrgica .....	64
Figura 44. Óbito e Número de intervenções.....	65
Figura 45. Óbito e lesão inalatória .....	65
Figura 46. Óbito e dias de ventilação mecânica.....	66
Figura 47. Óbito e máximo da PCT .....	67
Figura 48. Óbito e mínimo da temperatura axilar .....	68
Figura 49. Curva ROC para óbito .....	69
Figura 50. Curva de ROC para sepsis .....	73
Figura 51. Diferença da Contagem Plaquetária .....	75
Figura 52. PCT antes e depois da intervenção .....	75
Figura 53. PCT nos primeiros dias de internamento .....	76
Figura 54. PCT nos últimos dias agrupada por óbito.....	77
Figura 55. PCT nos últimos dias para doentes vivos .....	78
Figura 56. PCT nos últimos dias para doentes falecidos .....	78
Figura 57. PCT antes e depois da medicação .....	79
Figura 58. PCT antes e depois da medicação por suspeita de sepsis .....	80
Figura 59. PCT por género .....	81
Figura 60. Curva ROC para homens .....	81
Figura 61. Curva ROC para mulheres .....	81
Figura 62. PCT com e sem lesão inalatória .....	83
Figura 63. Curva ROC com lesão inalatória.....	84
Figura 64. Curva ROC sem lesão inalatória .....	84
Figura 65. Curva ROC para homens sem lesão.....	86
Figura 66. Curva ROC para homens com lesão .....	86
Figura 67. Curva ROC para mulheres sem lesão .....	86
Figura 68. Curva ROC para mulheres com lesão .....	86
Figura 69. PCT com e sem medicação.....	88
Figura 70. PCT com e sem hemocultura .....	89
Figura 71. PCT para estafilococo .....	90
Figura 72.PCT para bacilo Gram negativo não fermentativo .....	91

Figura 73. PCT para bactéria multirresistente .....	92
Figura 74. PCT e antecedentes clínicos .....	93
Figura 75. PCT e alcoolismo.....	94
Figura 76. PCT e diabetes .....	94
Figura 77. PCT e ABSI agrupado .....	95
Figura 78. Evolução das medianas da PCT por ABSI agrupado .....	95
Figura 79. PCT e ABSI agrupada sem lesão inalatória .....	97
Figura 80. PCT e ABSI agrupada com lesão inalatória .....	97
Figura 81. PCT e ABSI agrupada para homens .....	97
Figura 82. PCT e ABSI agrupada para mulheres .....	97

## ABREVIATURAS

<b>ABA</b>	-----	<i>American Burn Association</i>
<b>ABSI</b>	-----	<i>Abbreviated Burn Severity Index</i>
<b>ANOVA</b>	-----	<i>Analysis of Variance</i>
<b>CHC</b>	-----	Centro Hospitalar de Coimbra
<b>CHUC</b>	-----	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
<b>HUC</b>	-----	Hospital Universitário de Coimbra
<b>IC</b>	-----	Intervalo de Confiança
<b>KS</b>	-----	Kolmogorov-Smirnov
<b>PCT</b>	-----	Procalcitonina
<b>ROC</b>	-----	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>SIRS</b>	-----	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica
<b>SPSS®</b>	-----	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>Std</b>	-----	Desvio Padrão ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>UQ</b>	-----	Unidade de Queimados





## Introdução

As práticas correntes na medicina moderna pressupõem a realização prévia de um estudo aprofundado sobre a sua eficácia, onde os estudos estatísticos são fundamentais para averiguar se um determinado método se adequa a uma determinada situação clínica.

Muito se tem dissertado nos últimos anos sobre o objeto central de estudo deste relatório: a procalcitonina (PCT), como biomarcador sérico de infeção. Tendo em conta que a infeção constitui hoje em dia a principal causa de morte nos doentes queimados, a potencial validação assume extrema relevância. Os dados existentes na literatura médica respeitantes à sua aplicação em doentes de Cuidados Intensivos, têm, de uma forma geral, confirmado a sua utilidade no diagnóstico, monitorização e mesmo na determinação do prognóstico face a situações de infeção sistémica (sepsis) de origem bacteriana ou fúngica. No entanto, no caso dos doentes vítimas de queimaduras extensas, o cenário não é tão claro. Alguns autores defendem que as conclusões obtidas nos doentes de Cuidados Intensivos se podem de alguma forma extrapolar para o caso do doente queimado (Heimburg D, 1998), (Barati M, 2008), (Bargues L, 2007), (Lavrentieva A P. S., 2012), (Lavrentieva A K. T., 2007), o que é contestado por outros (Seoane L, 2014).

O principal motivo de controvérsia reside no fato de, mesmo na ausência de infeção, o traumatismo provocado pelas queimaduras ser capaz de desencadear uma reação inflamatória sistémica (Systemic Inflammatory Response Syndrome- SIRS), com alterações fisiopatológicas locais e sistémicas de tal magnitude que tornam extremamente difícil distingui-la de um verdadeiro quadro infeccioso sistémico. Saber até que ponto a utilização dos valores da PCT em conjunção com os dados clínicos permite, ou não, fazer essa distinção, evitando a instituição desnecessária de antibioterapia e/ou o seu prolongamento supérfluo torna-se fundamental, tendo em conta os efeitos laterais da medicação, o risco de desenvolvimento de resistências microbianas e, inclusivamente, os custos envolvidos.

É com esse objetivo que o Coordenador da Unidade de Queimados (UQ) do CHUC, Dr. Luís Cabral e restante equipa clínica têm vindo a recorrer à determinação dos valores da PCT nos doentes internados desde 2011, obtendo resultados promissores, como pretendemos confirmar com este relatório.

Foi de uma parceria entre a Universidade de Aveiro (UA) e o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), materializada na realização de um Estágio de Mestrado, sob orientação da Dra. Vera Afreixo (Departamento de Matemática – UA) e do Dr. Fernando Rodrigues (Departamento de Patologia Clínica – CHUC), e supervisão do Dr. Luís Cabral, que surgiu a oportunidade de se efetuar

um estudo estatístico sobre a utilização da PCT no diagnóstico e na monitorização da antibioterapia (*Antibiotic Stewardship*) da *sepsis* nos doentes internados na UQ do CHUC entre janeiro de 2011 e dezembro de 2014, com superfície corporal queimada em percentagem acima dos 15%.

O trabalho decorreu de Janeiro 2015 até Junho de 2015. No primeiro trimestre foi construída a base de dados, um total de 149 doentes e cerca de 1750 observações por indivíduo. No segundo trimestre foi realizado o estudo estatístico descritivo e indutivo da amostra obtida, tendo como foco principal a caracterização da PCT.

O presente trabalho é composto por 7 capítulos. O primeiro diz respeito à caracterização da instituição onde decorreu o estágio, o CHUC. No segundo apresentam-se os aspetos principais da UQ assim como dos procedimentos habituais no tratamento de um doente queimado.

No terceiro capítulo são enunciadas as variáveis fundamentais da amostra recolhida. Para uma melhor compreensão da amostra, no quarto capítulo é realizada a análise descritiva das variáveis através das principais medidas de localização, dispersão e gráficos.

No quinto capítulo serão apresentados os métodos estatísticos que serão utilizados no resto do relatório.

No sexto capítulo é feito um estudo estatístico indutivo acerca das variáveis que poderão estar a influenciar a mortalidade dos doentes, incluindo a PCT.

Finalmente, o último capítulo será dedicado à caracterização da PCT como biomarcador de *sepsis* assim como a associação com outras variáveis. Para tal serão efetuados testes de dependência, construídas curvas ROC e estimados valores de corte, para ajuda na decisão clínica, aplicada a regressão logística, etc..

# 1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## 1.1 Introdução

O CHUC é o resultado da fusão entre os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) e o Centro Hospitalar de Coimbra (CHC).

O HUC compreende instalações hospitalares pertencentes à Universidade de Coimbra, remontando a sua origem ao século XVI, sendo constituído inicialmente por dois edifícios: o Colégio de São Jerónimo e o Real Colégio das Artes. Atualmente, e desde 1987, os edifícios centrais encontram-se na zona de Celas (na zona alta de Coimbra) sendo que existem muitas outras estruturas dispersas pela cidade.

O CHC era constituído por três unidades distintas: o Hospital Geral (também conhecido por Hospital dos Covões), a Maternidade Bissaya Barreto e o Hospital Pediátrico de Coimbra. Estes estão distribuídos numa área circular de 8 km, sendo o Hospital Geral o mais afastado do centro de Coimbra, situando-se na freguesia de São Martinho do Bispo. Este último foi construído entre 1918 e 1930, tendo funcionado durante muito tempo como sanatório antituberculoso. Em 1970, e fruto da redução dos doentes tuberculosos, foi criado o Hospital Geral, como passou a ser conhecido até aos dias de hoje.

Em 2012, devido à crise financeira que o país atravessava, foi decidida a fusão das duas instituições hospitalares, tendo em vista racionalização de custos e economias de escala, o que deu origem ao CHUC, na sua forma atual.

## 1.2 Missão

Sendo o maior e mais diferenciado centro hospitalar da Zona Centro, cabe naturalmente ao CHUC como missão primordial garantir a prestação de cuidados de saúde nas mais diversas áreas, focando a sua atenção no bem-estar do doente, num tratamento digno, íntegro, competente, responsável e de qualidade. Em simultâneo, pretende-se também que a formação, o ensino, a investigação e inovação de qualidade sejam metas importantes a atingir. Para além de assegurar uma capacidade de internamento suficiente para servir a população da sua área de referência, o CHUC tem como outra das funções prioritárias a prestação de um acompanhamento clínico adequado dos doentes após a alta hospitalar, o que se concretiza através das Consultas Externas e de uma boa articulação

com outros Hospitais e Centros de Saúde, tentando promover uma recuperação sustentada e um rápido regresso à vida normal.

No campo da formação dos profissionais de saúde das diversas categorias e disciplinas existentes, o CHUC persegue a excelência, quer a nível do ensino universitário, quer na formação pós-graduada quer ainda no campo da investigação.

Tendo de enfrentar as dificuldades resultantes da crise económica em curso, a sobrevivência do CHUC a médio e longo prazo passa também necessariamente pela obtenção de um bom equilíbrio financeiro e económico.

Embora respeitando as tradições das instituições fundadoras, os profissionais do CHUC almejam acrescentar algo mais àquilo que herdaram do passado, procurando através do rigor e do trabalho em equipa, garantir a melhoria contínua dos cuidados de saúde dos doentes a seu cargo.

### 1.3 Estrutura Organizacional dos CHUC

O CHUC está organizado em:

**Sector de ação médica-** responsável pelos internamentos, consultas externas, urgências, ambulatório cirúrgico, hospital de dia, apoio domiciliário, etc., e incluindo os vários blocos operatórios centrais e periféricos, bem como a Unidade de Cirurgia Ambulatória.

**Sector de suporte à prestação de serviços de ação médica-** incluindo os serviços de apoio espiritual; de saúde ocupacional; farmacêuticos; social; de esterilização; de nutrição e dietética; de psicologia clínica; de gestão de inscritos para cirurgia; de gestão de primeira consulta; de gestão de altas; gabinete do cidadão e cuidados paliativos.

**Sector de apoio à gestão e logística-** inclui os serviços de aprovisionamento; documentação; gestão de doentes; gestão de recursos humanos; gestão de instalações e equipamento; tecnologias e sistemas de informação; financeiros e hoteleiros. Engloba ainda os gabinetes de codificação clínica; relações públicas; gestão de projetos e investimentos; planeamento e controlo de gestão; qualidade; jurídico e de contencioso.

**Sector de formação, investigação, inovação e desenvolvimento-** constituído por três elementos: o serviço de formação e aperfeiçoamento profissional, a unidade de inovação e desenvolvimento e o centro de simulação biomédica.

## 2. Unidade de Queimados

### 2.1 Introdução

Inaugurada em julho de 1989, a UQ do CHUC é atualmente o maior centro nacional para tratamento de doentes queimados graves, constituindo a principal referência em Portugal neste tipo de patologia. Para um número de internamentos/ano que varia entre os 150 e 200 doentes, a UQ dispõe de 10 quartos independentes, com instalações sanitárias próprias, 5 dos quais especificamente preparados para a prestação de cuidados intensivos. Fazem também parte da Unidade um bloco operatório próprio, uma sala de balneoterapia e várias salas de apoio. No exterior da enfermaria existem também duas salas de consulta e duas salas de pensos para acompanhamento pós-alta e tratamento ambulatorio. A UQ conta com um Corpo Clínico de 13 médicos, comum também ao sector de Cirurgia Plástica; uma Equipa de Enfermagem de 28 elementos especializados no tratamento de queimaduras, 9 assistentes operacionais e um Secretário Clínico. Para além dos seus quadros próprios, a UQ tem assegurado o apoio de toda uma equipa multidisciplinar, altamente dedicada e com grande proximidade, incluindo médicos de várias Especialidades (Anestesiologia, Medicina Física e de Reabilitação, Patologia Clínica, Psiquiatria, Pneumologia, etc.), farmacêutica, dietista, assistente social, técnicos de radiologia, etc., procurando através da coordenação de esforços e saberes garantir o melhor tratamento, não só a nível físico, mas também psíquico, emocional e social.

Para além da sua ligação interna com o Sector de Cirurgia Plástica, o trabalho da UQ é feito em articulação constante com os outros Serviços do CHUC e também com outros Hospitais e Centros de Saúde de todo o País, uma vez que as vagas existentes para doentes queimados nas várias Unidades existentes são de âmbito nacional.

Como critérios, não necessariamente rígidos, para admissão na UQ do CHUC, incluem-se idade superior a 18 anos, queimaduras de extensão superior a 10% da superfície corporal (ou superiores a 2% para queimaduras do 3º grau), doentes com lesões associadas ou doenças concomitantes graves e ainda casos de maus tratos ou carência social absoluta. As causas de queimaduras incluem por ordem decrescente de frequência lesões provocadas pelo fogo, por líquido fervente, de causa elétrica ou química.

## 2.2 Tratamento do Doente Queimado

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a cerca de 15% do seu peso total, e tem como funções principais constituir uma barreira anti-infeciosa, impedindo a invasão do meio interno por agentes microbianos; manter a temperatura corporal e evitar a saída de fluídos, eletrólitos e proteínas.

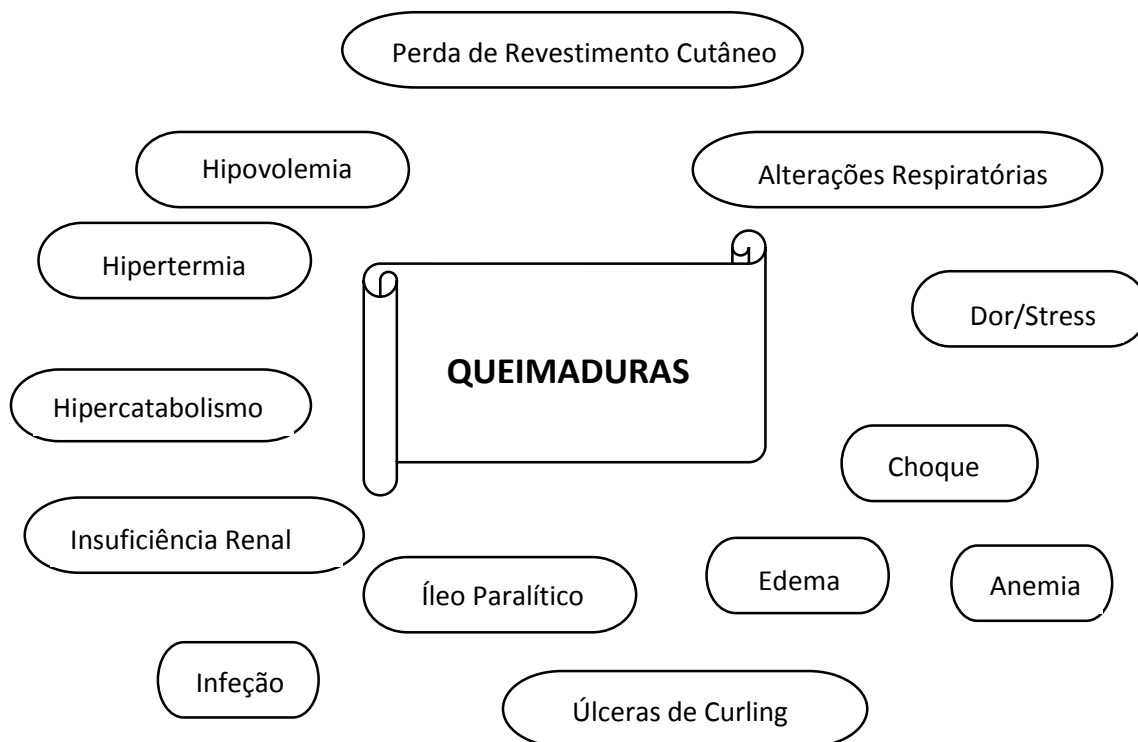
As queimaduras podem ser descritas como lesões do revestimento corporal provocadas pela transferência de energia a partir de um agente físico ou químico geralmente sob a forma de calor. São classificadas como sendo de 1º grau quando não se acompanham de destruição do tecido cutâneo; de 2º grau quando há perda da camada externa da pele (epiderme) e parte da sua camada profunda (derme) ou de 3º grau quando há necrose de toda a espessura cutânea.

Em Portugal registam-se, em média, cerca de 30.000 casos de queimaduras por ano, embora apenas cerca de 1400 casos justifiquem o internamento em instituições hospitalares, sendo que em metade destes as lesões atingem gravidade ou extensão que necessitem de encaminhamento para uma UQ. Embora representem menos de 1% das mortes provocadas por acidentes, atingindo com maior frequência os grupos etários extremos, abaixo dos 4 anos ou acima dos 60 anos de idade, as queimaduras provocam uma morbilidade prolongada e originam graves sequelas temporárias e/ou definitivas, sendo responsáveis ainda por importantes prejuízos económicos e sociais.

De um modo geral pode-se dizer que a gravidade de uma queimadura depende de vários fatores, em particular da extensão da superfície corporal queimada, da profundidade das lesões, da idade, do agente causal, da presença de lesão inalatória e/ou de patologias associadas.

O doente vítima de queimaduras graves é, por definição, o exemplo paradigmático de um doente politraumatizado, uma vez que as suas lesões vão afetar, direta ou indiretamente, todos os sistemas do corpo humano (Kramer GC, 2012), quer através de alterações fisiopatológicas locais e sistémicas quer ainda como resultado do stress e do sofrimento emocional que as acompanham. De entre as principais alterações locais destacam-se as lesões cutâneas (devidas à destruição tecidular, ao aumento da permeabilidade vascular e ao edema extracelular provocados pela agressão térmica) e as lesões pulmonares, que podem evoluir para com insuficiência respiratória por destruição direta das vias aéreas superiores, por ação deletéria de produtos tóxicos inalados ao nível das vias aéreas inferiores e/ou através da intoxicação por monóxido de carbono, impedindo o aporte de oxigénio aos tecidos. Das múltiplas alterações induzidas a nível sistémico podem-se salientar as de cariz circulatório, incluindo potencial choque hipovolémico, insuficiência renal aguda e aparecimento de úlceras de stress a nível gástrico e/ou duodenal; as metabólicas, como o aparecimento de

hipermetabolismo, hipercatabolismo e hiperglicemia; as hematológicas, com diminuição das defesas imunitárias e anemia; as psíquicas, com quadros graves de ansiedade e depressão, ou mesmo desenvolvimento de síndromes psicóticas, etc. (ver figura 1).



*Figura 1. Alterações provocadas por queimaduras*

Face à magnitude e ubiquidade das alterações provocadas pelas queimaduras nos diversos sistemas constituintes do corpo humano, o seu tratamento é complexo e variado, necessitando de uma abordagem multidisciplinar e multiprofissional para ser bem-sucedido. São dois os objetivos principais do tratamento do doente queimado:

- a reposição da situação de homeostasia fisiológica prévia, obrigando à administração de agentes terapêuticos que promovam esse reequilíbrio e à realização de gestos cirúrgicos que assegurem uma rápida remoção dos tecidos necrosados e uma reconstrução da cobertura cutânea o mais precocemente possível;
- a profilaxia e o controlo de complicações que possam resultar direta ou indiretamente das queimaduras, salientando-se em particular aquelas de cariz infeccioso, uma vez que os quadros sépticos são a principal causa de mortalidade desta entidade nosológica.

No primeiro ponto, podem-se incluir a instituição de uma fluidoterapia adequada, para contrabalançar as perdas de líquidos e proteínas pelas zonas queimadas; a colocação do doente

sob ventilação mecânica, quando houve lesão concomitante da árvore respiratória; a prescrição de agentes vasoativos; a utilização de fármacos analgésicos e ansiolíticos; a administração de suplementos nutricionais, etc.. Para além da terapêutica medicamentosa, é prioritário assegurar que seja proporcionada ao doente uma cobertura cutânea definitiva dentro do menor espaço de espaço de tempo, com vista a minimizar os danos provocados pela lesão tecidual, bem como a reduzir ao mínimo o período de internamento hospitalar. Sempre que possível, e logo após a remoção das zonas queimadas, deverão ser utilizados para esse fim os tecidos do próprio doente. De uma forma geral, se as lesões são superficiais, isso pode ser efetuado com o recurso a autoenxertos cutâneos, enquanto lesões mais profundas, com exposição de estruturas nobres (nervos, vasos, tendões, osso), como, por exemplo, as resultantes de queimaduras elétricas, obrigam a uma cobertura mais resistente e mais espessas, com maior capacidade protetora, utilizando-se para esse fim retalhos, que podem ser de vários tipos (fasciocutâneos, musculares; perfurantes; pediculados, microcirúrgicos, etc.). Por vezes, as zonas dadoras de autoenxertos cutâneos podem não ser suficientes para assegurar de uma só vez uma quantidade de pele suficiente para cobrir as áreas expostas, pelo que pode ser necessária a utilização temporária de aloenxertos cutâneos (pele de cadáver, placenta) ou xenoenxertos (pele de outras espécies animais), que, embora venham forçosamente a ser rejeitados mais tarde, permitem proteger as áreas queimadas enquanto as zonas dadoras iniciais do próprio doente vão-se reepitelizando para permitir novas colheitas. Com o mesmo fim podem também ser usados vários substitutos cutâneos sintéticos desenvolvidos nas últimas décadas.

Ao atingir os vários compartimentos e sistemas do corpo humano, as queimaduras podem facilitar o aparecimento de toda uma gama de complicações, que urge prevenir desde a primeira hora e tratar de imediato logo que identificadas. Antes de mais, a maior suscetibilidade destes doentes à infeção, torna prioritário impedir que os microrganismos possam disseminar-se a nível local, pulmonar, gastrointestinal, urinário e/ou mesmo invadir a corrente sanguínea, colocando em risco a vida do doente. Para além de sessões frequentes de balneoterapia (banho e desbridamento de tecidos necrosados sob anestesia) e de uma vigilância microbiológica apertada, com colheita frequente de amostras de sangue e outros fluidos corporais enviadas para análise laboratorial, a proteção das áreas sem revestimento cutâneo é feita pela aplicação tópica de cremes antibióticos, do tipo da sulfadiazina de prata. Apenas e só quando surgir evidência clínica e/ou laboratorial de infeção sistémica em curso (sepsis), deverá ser instituída, de imediato, uma antibioterapia adequada, cuja eficácia terá de ser monitorizada, e que será suspensa o mais cedo possível para diminuir a incidência de efeitos laterais e impedir o desenvolvimento de resistências microbianas.



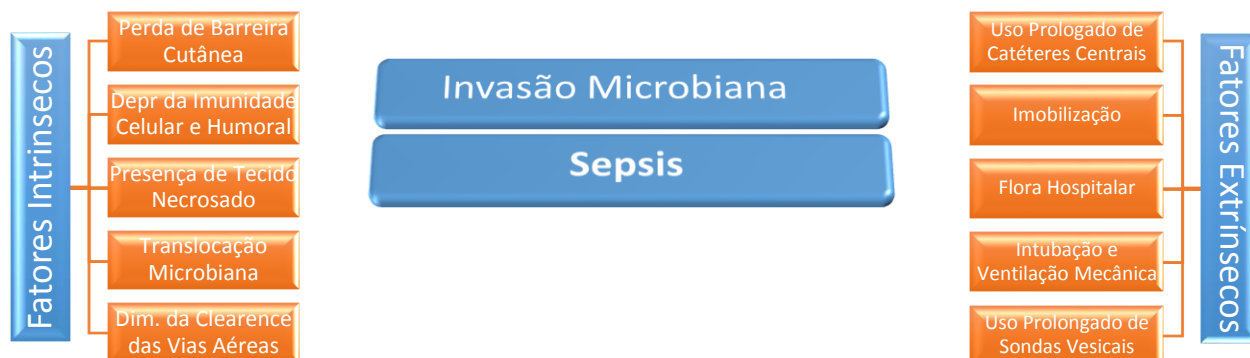
Diversas terapêuticas profiláticas estão também indicadas, nomeadamente para prevenção de fenómenos tromboembólicos, de úlceras pépticas provocadas pelo stress, de eventuais síndromes de privação alcoólica, etc.. É importante ter em conta que além das suas lesões físicas, o grande queimado é vítima de intenso sofrimento psicológico, com uma carga emocional desmesurada, com enorme inquietação em relação ao seu futuro, às condições de vida pós-queimadura, ao aparecimento de sequelas, etc., pelo que se torna fundamental proporcionar um apoio psicológico e psiquiátrico, bem como garantir um acompanhamento precoce pelos assistentes sociais.

O tratamento do doente queimado não se esgota após a alta hospitalar, começando sim uma nova fase em que a meta a atingir é a sua reintegração sociofamiliar e profissional tão completa e harmoniosa quanto possível. Aqui o especialista de Medicina Física e de Reabilitação assume um papel preponderante para a recuperação funcional do doente, nomeadamente através da prescrição de sessões de fisioterapia, de exercícios no domicílio, de vestes compressivas para controlo das cicatrizes, de cremes hidratantes, etc.. A sua ação deve estar em estreita articulação com o Cirurgião Plástico, que muito frequentemente terá que intervir para correção de deformidades cicatriciais de maior ou menor gravidade, e com o Psiquiatra, a quem cabe evitar e/ou tratar síndromes de stress pós-traumáticos, que são bastante comuns; quadros depressivos reacionais ou mesmo psicóticos.

### 2.3 Motivação

Com o avanço verificado nas últimas décadas na fluidoterapia, na utilização de novos fármacos de ação cardiovascular, na ventilação mecânica, nas técnicas de substituição renal e, de um modo geral, em todas áreas de tratamento intensivo médico e cirúrgico, tornou-se possível à grande maioria dos doentes queimados sobreviver à fase aguda das suas lesões, nomeadamente ao período crítico das primeiras 48h (Pereira CT, 2006), pelo que o quadro de choque inicial, caracterizado por diminuição do volume sanguíneo (por perda de líquidos e proteínas devida ao aumento da permeabilidade vascular provocado pelas queimaduras) e por uma instabilidade hemodinâmica marcada (que, em conjunto, levam a uma diminuição fatal do aporte de oxigénio às células), deixou de ser a principal causa de mortalidade. Desde meados dos anos 70 do século XX, os quadros infecciosos assumiram progressivamente essa inglória posição (Shires GT, 1990), sendo a sua prevenção e tratamento uma das principais áreas de trabalho para os profissionais da UQ. A suscetibilidade muito aumentada dos doentes queimados à infeção é uma das principais condicionantes desta situação, o que se deve a fatores de ordem intrínseca, devidos às alterações

patofisiológicas provocadas pela agressão térmica, e de ordem extrínseca, relacionados com as medidas de tratamento (Shelby J, 1987), (Appelgren P, 2002).



*Figura 2. Fatores de sepsis nos doentes queimados*

De entre os fatores intrínsecos, podem-se referir, entre outros, a perda da barreira cutânea, a depressão da imunidade celular e humoral, a presença de tecido necrosado, fenómenos de translocação bacteriana (passagem de bactérias do lúmen intestinal para a corrente sanguínea devido à paragem do trânsito intestinal) e diminuição da *clearance* das vias aéreas. Como fatores extrínsecos facilitando a invasão microbiana, é de salientar o uso de meios invasivos de tratamento e/ou diagnóstico (cateteres venosos centrais, sondas vesicais, ventilação mecânica) para além da própria imobilização e da presença do contacto prolongado com uma flora microbiana hospitalar, naturalmente mais virulenta que a prevalente na comunidade (figura 2).

É importante fazer uma distinção entre alguns conceitos relacionados com a infeção em geral e também no caso particular destes doentes. Pode-se definir sumariamente **infeção** como uma ação deletéria dos agentes microbianos sobre as células o corpo humano, evidenciada por sinais clínicos característicos (hipertermia, taquicardia, taquipneia, leucocitose), que deve ser distinguido da simples **colonização**, em que embora podendo estar presentes, e até mesmo em números elevados (como por exemplo na pele ou no intestino saudáveis), esses agentes não produzem qualquer efeito prejudicial e podendo mesmo ter um efeito ecologicamente benéfico. A infeção pode ser apenas local, por exemplo ao nível das zonas cutâneas queimadas, das vias aéreas ou urinárias, ou pode haver assumir um carácter sistémico através da invasão da corrente sanguínea pelos microrganismos, o que consubstancia um quadro de **sepsis** (pode também existir um quadro de passagem transitória e inócua de bactérias pela corrente sanguínea, o que corresponderia apenas a colonização da corrente sanguínea, designada por **bacteriémia**). Este quadro de infeção sistémica

pode agravar-se pelo desenvolvimento de falência de um ou mais sistemas ou órgãos, passando a designar-se por **sepsis severa**. Quando a sepsis severa se acompanha de hipotensão que não responde ao incremento da fluidoterapia, atingiu-se um quadro de **choque séptico** que obriga à instituição de agentes vasopressores e/ou inotrópicos, do tipo das adrenalina e/ou da dobutamina.

Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)  $\Rightarrow$  2 ou + dos seguintes sinais clínicos:

Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$

Frequência cardíaca  $> 90/\text{min}$

Frequência respiratória  $> 20/\text{min}$  ou  $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$

Leucocitose  $> 12\,000$ ; leucopenia  $< 4\,000$  ou contagem leucocitária normal mas  $> 10\%$  de formas imaturas

- Bacteriemia

Presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea

- Sepsis

SIRS + evidência microbiológica de infecção sistêmica

- Sepsis Severa

Sepsis + disfunção orgânica [hipoperfusão ou hipotensão ( $\text{TA}_s < 90$ ), acidose láctica, oligúria, insuficiência respiratória, alterações do status mental]

- Choque Séptico

Sepsis severa com hipotensão que não responde a fluidoterapia adequada (mas podendo responder eventualmente a agentes vasopressores e/ou inotrópicos)

Nos doentes vítimas de traumatismos graves, mesmo na ausência de infecção, pode surgir um quadro de resposta inflamatória generalizada com sinais clínicos que mimetizam o quadro infeccioso, fenómeno geralmente designado por SIRS. Isto assume particular acuidade nos doentes com queimaduras extensas em que, entre outras alterações, há uma desregulação, para nível superior, do centro termorregulatório cerebral, com aumento acentuado da temperatura média, tornando bastante difícil o diagnóstico diferencial, pelo que os critérios de sepsis foram revistos para este grupo específico de doentes sob os auspícios da ABA (Greenhalgh DG, 2007).

Critérios de Sepsis da American Burns Association (positivos se 3 ou +)

- Temperatura > 39°C ou < 36,5°C
- Frequência cardíaca > 110/min (adultos)
- Frequência respiratória > 25/min (adultos); > 12 l/min ventilados
- Leucocitose > 12 000; leucopenia < 4 000; >10% de formar imaturas
- Hipotensão refractária (TAs < 90 mmHg; TA média < 70 mmHg; ↓ TA > 40 mmHg (adultos))
- Trombocitopenia (< 100 000 plaquetas/ µl)
- Hiperglicemia (glicose > 110 mg/dl ou 7,7 mM/l na ausência de diabetes)
- Intolerância à alimentação enteral (resíduos na sonda gástrica > 300 ml/h; diarreia > 2500 ml/dia)

A mortalidade média na sepsis é de aproximadamente 20%, subindo para 40% quando há disfunção orgânica (sepsis severa) e sendo superior a 60% no choque séptico (Marin G, 2003). Na sepsis severa, é fundamental ter também em conta que por cada hora de atraso no início de um tratamento antibiótico adequado após o aparecimento de hipotensão, há um aumento da mortalidade de cerca de 7% (Shapiro N, 2009).Torna-se deste modo imperativa a detecção tão precoce quanto possível da presença de um quadro infeccioso para garantir as maiores probabilidades de um tratamento bem-sucedido.

Para além de uma detecção atempada da sepsis e da administração imediata de uma antibioterapia adequada, o que se pode traduzir como a administração de um agente farmacológico eficaz contra o microrganismo responsável pela infeção, pela via de administração mais favorável e com uma dose e horário corretos, é também de suma importância que essa antibioterapia seja interrompida logo que o processo infeccioso esteja controlado, evitando a exposição desnecessária aos efeitos secundários da medicação, e, mais importante ainda, o desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos invasores (Kollef MH, 2001) (o que poderia limitar a eficácia desse antibiótico em aplicações futuras), e permitindo a diminuição do tempo de internamento e a redução de custos com o tratamento.

A identificação de um quadro séptico passa pela pesquisa de marcadores biológicos (biomarcadores) de infecção. Estes podem ser de vários tipos, incluindo biomarcadores clínicos, laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, microbiológicos, etc.) ou imagiológicos (RX, TAC, Ecografia, Ressonância Magnética, etc.). Os biomarcadores clínicos (sintomas e/ou sinais clínicos) que se encontram mais frequentemente alterados incluem a febre (ou hipertermia), o aumento da frequência respiratória (taquipneia), o aumento da frequência cardíaca (taquicardia), a diminuição da tensão arterial (hipotensão) e da pressão venosa central, a diminuição do débito urinário (oligúria) e as alterações do estado de consciência. Nos exames laboratoriais habitualmente mais solicitados a nível hospitalar, pode verificar-se o aparecimento de alterações hematológicas (com aumento ou diminuição acentuados do número de glóbulos brancos ou leucócitos; diminuição do número de plaquetas, alteração das provas de coagulação, anemia, etc.) ou alterações bioquímicas pouco específicas (aumento dos níveis séricos de glicose, de lactato, de azoto ureico, de creatinina; diminuição da albumina e das proteínas totais; alteração das enzimas hepáticas; alteração dos níveis de gases no sangue, etc.). Os biomarcadores laboratoriais mais fidedignos são os microbiológicos que, por dependerem da presença de microrganismos nas amostras de fluidos e tecidos e corporais colhidos nos doentes queimados, tem uma especificidade muito elevada, embora à custa de uma baixa sensibilidade. Refira-se apenas que aquele que é considerado como o teste *gold standard* para demonstração da presença de sepsis, ou seja a presença de hemoculturas positivas (correspondendo ao crescimento de microrganismos colhidos diretamente no sangue do doente em meios de cultura), apresenta positividade em apenas 20% dos casos com confirmação indireta por outros métodos ou por exame *post-mortem*, ao que acresce o longo de tempo de espera para obtenção dos resultados, nunca inferior a 48h nas condições atualmente existentes no CHUC. Para além da possibilidade de gerar um grande número de falsos negativos, as hemoculturas também podem dar resultados falsos positivos por contaminação das amostras sanguíneas por microrganismos provenientes da flora cutânea normal durante a sua colheita ou transporte. Quanto aos exames imagiológicos, embora de inquestionável utilidade, na maior parte das vezes não são por si só capazes de fornecer um diagnóstico preciso, exigindo uma interpretação correta face ao contexto clínico e laboratorial existente.

## Monitorização da Infecção na UQ / HUC

- Exames Laboratoriais Diários
  - Hemograma + Provas de Coagulação (incluindo D-Dímeros)
  - Bioquímica Completa
  - Gasometria (incluindo Lactato)
- Exames Laboratoriais Bissemanais (2.<sup>as</sup> e 5.<sup>as</sup>)
  - Hemoculturas (3)
  - Zaragatoas das Áreas Queimadas
  - Culturas do Aspirado Brônquico ou da Expetoração
  - Uroculturas
  - Proteína C Reativa e PCT (diariamente em doentes graves)
- Culturas dos Catéteres Centrais (sempre que forem removidos)
- Fibroscopia Brônquica (na admissão, se há suspeita de lesão inalatória)
- RX do Tórax Trissemanal (2.<sup>as</sup>, 4.<sup>as</sup> e 6.<sup>as</sup>)

Face à pouca especificidade individual dos marcadores clínicos, imagiológicos e bioquímicos existentes para o diagnóstico da sepsis e às limitações da utilização de hemoculturas, tem-se assistido nas duas últimas décadas a uma procura incessante de biomarcadores laboratoriais que isoladamente ou em associação com outros biomarcadores bioquímicos, imagiológicos ou laboratoriais, permitam a obtenção de um diagnóstico mais precoce e mais preciso. Todavia, e quando estão já descritos mais de 170 biomarcadores laboratoriais de infeção, nenhum deles conseguiu ainda reunir todas as características do biomarcador ideal:

- elevada especificidade e elevada sensibilidade, minimizando falsos positivos e falsos negativos;
- capacidade de deteção e precoce da doença e monitorização da sua evolução, refletindo de forma fiável alterações na sua gravidade;
- execução fácil através de métodos pouco complicados e preferencialmente não invasivos;
- baixo custo.

Na UQ do CHUC, de entre os potenciais vários biomarcadores disponíveis, aqueles que são normalmente utilizados para identificação de um quadro séptico e diagnóstico diferencial face a uma resposta inflamatória sistémica (SIRS), e cuja validade, à luz da confirmação por hemoculturas, é comparada neste trabalho com os resultados obtidos com a utilização da PCT, incluem:

- hemoglobina: metaloproteína presente nos glóbulos vermelhos que permite o transporte de oxigénio pela corrente sanguínea
- leucócitos: células imunitárias vulgarmente designadas por glóbulos brancos, presentes no sangue e nos tecidos, habitualmente em número aumentado nos quadros infecciosos;
- plaquetas: células componentes do sangue, responsáveis pela formação de coágulos e cuja contagem é alterada em casos de sepsis;
- temperatura axilar máxima: regista o maior valor atingido pelo doente durante um período de 24 horas;
- protrombinémia: valor percentual da protrombina sanguínea, diretamente relacionado com o estado de coagulação do doente e que é também alterado durante a sepsis;
- proteína C reativa: proteína de fase aguda, libertada pelo fígado como resposta a quadros inflamação local ou sistémica;
- d-dímeros: fragmentos proteicos resultantes da síntese dos fatores intervenientes no processo de coagulação, cujo nível aumenta em situações de coagulação intravascular disseminada, dependente ou não de processos sépticos;
- lactato: é a forma ionizada do ácido láctico, resultante de processos de produção de energia em anaerobiose, cujo teor sanguíneo vai aumentar sempre que o aporte de oxigénio às células se encontre em níveis críticos, sendo por isso um marcador característico de choque, quer seja de origem infecciosa ou não-infecciosa.

## 2.4 Procalcitonina

Face ao peso decisivo dos quadros sépticos na mortalidade dos doentes queimados, e à semelhança do que se passa em todas as outras Unidades, na UQ do CHUC os cuidados de higiene e controlo da infeção são levados ao extremo. Identificar e tratar precocemente qualquer quadro infeccioso tornou-se uma obsessão consciente para os seus profissionais, em paralelo com a procura constante de novos métodos de diagnóstico e terapêutica que possam contribuir para esse fim. Nesse âmbito, e para além dos biomarcadores clínicos, laboratoriais e imagiológicos usuais, a partir do início de 2010, começou a ser efetuado o doseamento dos níveis de PCT a partir de amostras sanguíneas dos doentes internados, para o diagnóstico de sepsis, para a monitorização da eficácia da antibioterapia e para a sua suspensão.

De entre toda a panóplia de testes laboratoriais atualmente disponíveis para uso hospitalar, a PCT tem-se vindo a destacar pela sua precisão no diagnóstico precoce de infeções sistémicas (Schueltz

P, 2010), (Uzzan B, 2006), (Riedel S, 2011). A literatura existente sugere com considerável evidência a sua capacidade de distinção entre quadros de inflamação generalizada (SIRS) e situações de infecção sistémica (sepsis) por bactérias ou fungos, tendo a sua utilização sido validada em estudos sobre pneumonias da comunidade e quadros sépticos em doentes internados em Cuidados Intensivos. Vários autores sugerem também a sua utilidade no diagnóstico e na determinação do prognóstico da sepsis em doentes queimados (Ren H, 2015), (Sheppard NN, 2011), (Heimburg D, 1998), (Çakir Madenci O, 2013), (Sachse C, 1999), (Mann E, 2011), (Lavrentieva A P. S., 2012), embora não exista ainda um consenso sobre este assunto (Seoane L, 2014), (Bargues L, 2007), (Jensen J, 2011).

A PCT, um peptídeo com 116 aminoácidos, é um precursor da calcitonina, hormona normalmente segregada pelas células C medulares da glândula tiroide e que está envolvida no metabolismo do cálcio, apresentando níveis séricos muito reduzidos em indivíduos saudáveis. No início dos anos 90 do século passado, Assicot et al. (Assicot M, 1993) relataram um aumento acentuado dos níveis séricos de PCT (sem alteração da calcitonina) diretamente relacionados com o aparecimento de infecção bacteriana e cuja evolução acompanhava a severidade do processo infeccioso. Estudos posteriores demonstraram que, para além do seu papel na síntese da calcitonina, a PCT é também produzida em diversos tecidos extratiroideus (pulmão, fígado, células adiposas, etc.) na sequência de estímulos provocados por diversas citocinas pró-inflamatórias (como a interleucina-6, o fator de necrose tumoral alfa, etc.) libertadas por células imunitárias na sequência de infecção bacteriana, mas também, em muito menor escala, face a situações de carácter não infeccioso que se acompanham de inflamação sistémica, como as lesões traumáticas graves, grandes cirurgias, choque cardiogénico, reações medicamentosas, etc. (Karlsson S, 2014). A grande diferença em relação a outros biomarcadores, nomeadamente a proteína C reativa, é que no caso da infecção bacteriana sistémica esse aumento é abrupto, atingindo rapidamente níveis bastante elevados (podendo chegara até a mais de mil vezes o valor basal), devido ao incremento da expressão do gene CALC-1 nos tecidos extratiroideus induzido pelas citocinas e pelas próprias toxinas bacterianas (Becker M, 2010). Esse aumento é bastante menor face a infeções fúngicas, não estando descrito em caso de infecção vírica (Simon L, 2004). Como foi referido, e de uma forma geral, a PCT é também muito discreta em face a uma resposta inflamatória sistémica de origem não-infecciosa, o mesmo se passando em caso de infecção localizada. Este comportamento distinto da PCT em presença de quadros sépticos e não sépticos dá substância à sua utilização no diagnóstico diferencial, o que pode ser de grande valia nos doentes queimados, onde essa diferenciação é, como já foi descrito, muito problemática.



Para além da sua maior especificidade para o diagnóstico de sepsis, claramente superior à da proteína C reativa, à da leucocitose e da protrombinémia, marcadores laboratoriais anteriormente utilizados com maior frequência para o diagnóstico da infeção, a sua cinética apresenta vantagens relativas indiscutíveis. A elevação dos níveis da PCT pode ser detetada no sangue logo a partir de 2-4 horas após o início da infeção, atingindo o seu pico entre as 8 e as 24h, e tendo uma semivida de 24 h, possibilitando um início mais precoce da antibioterapia. Por outro lado, a elevação dos seus níveis séricos está diretamente correlacionada com a gravidade da infeção bacteriana e, opostamente ao que se passa com a proteína C reativa, declinam rapidamente em 24-48h após o controlo da infeção (Castelli GP, 2009), com uma diminuição média do seu valor em cerca de 50% a cada 24h, dando aos clínicos uma maior segurança na decisão de interromper a terapêutica anti-infeciosa, o que, pelo menos em teoria, permite uma redução da exposição aos efeitos laterais, da indução de resistências microbianas, do tempo de internamento hospitalar e dos encargos financeiros (Boudma L, 2010).

A determinação dos níveis da PCT para o diagnóstico, para a monitorização da antibioterapia e para a sua interrupção nos doentes internados na UQ do CHUC, tem-se revelado empiricamente de grande valia, associando-se designadamente a uma redução da administração de antibióticos, em termos absolutos e em dias-dose, e dos respetivos encargos financeiros, sem alterações visíveis em termos da mortalidade, a qual sofreu mesmo uma redução nos últimos dois anos. Este trabalho pretende averiguar estatisticamente a validade deste procedimento, estudando uma amostra com 149 indivíduos, correspondendo a todos os doentes internados entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2014, com uma superfície corporal queimada superior ou igual a 15%. Entre outros parâmetros, isso obrigou à análise da informação disponível em registo eletrónico e/ou nos processos clínicos, respeitante aos diferentes biomarcadores, aos dados epidemiológicos e clínicos, às características das queimaduras, aos resultados das hemoculturas, às intervenções cirúrgicas, à suspeita de sepsis, à presença de lesão inalatória e instituição de ventilação mecânica, à duração do tratamento antimicrobiano, ao tempo de internamento hospitalar e ao resultado do internamento.



### 3. Base de Dados

Durante o primeiro trimestre de estágio foi construída uma base de dados o suficientemente completa para permitir um estudo aprofundado sobre a relação entre a PCT e um conjunto diversificado de variáveis. Este estudo teve como objetivo principal avaliar a hipotética utilidade da PCT como biomarcador de sepsis nos doentes queimados fundamentalmente para o seu diagnóstico, mas também para efeitos de prognóstico e para monitorização da terapêutica antimicrobiana. Com esse fim, e após uma revisão prévia da literatura científica existente sobre este tema, foram consultados os processos clínicos e os registos informáticos respeitantes aos doentes internados na UQ entre 1 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro 2014 com uma superfície corporal queimada igual ou superior a 15%. Esta informação foi analisada com os profissionais de saúde daquela Unidade bem como Serviço de Patologia Clínica, Serviços Farmacêuticos e Arquivo do CHUC, sob a forma de documentos em formato *pdf*, tabelas de *Excel* e documentação em papel. O processo de construção da amostra teve o consentimento prévio da Comissão de Ética para a Saúde do CHUC.

Durante este relatório e tendo como base a PCT procuram-se obter resposta a algumas das questões mais relevantes acerca deste biomarcador:

- Existem diferenças significativas para a PCT entre os doentes falecidos e os restantes?
- Quais os valores de corte adequados para deteção de sepsis nos doentes queimados? E como se alteram esses valores perante a lesão inalatória ou de acordo com o género?
- Existem alterações significativas na PCT antes e depois de uma intervenção cirúrgica?
- Como se comporta a PCT nos primeiros dias de internamento?
- E nos últimos dias, comparando os doentes falecidos com os restantes?
- Que mudanças se observam na PCT antes e depois da terapêutica antimicrobiana?
- A PCT é sensível ao ABSI? E à superfície corporal queimada?

Para tal construiu-se uma amostra no *software* SPSS®, fruto de um estudo retrospectivo incompleto, constituída por 149 indivíduos e cerca de 1750 observações por doente. Para além das registos diários por doente foram calculadas novas variáveis com máximo, mínimo, média e mediana dos 9 biomarcadores referidos em 2.3. Estas variáveis terão utilidade na elaboração de vários testes presentes no capítulo 6 e 7.

Com o objetivo de estudo das curvas ROC para a variável estado “suspeita de sepsis” foi construída uma nova amostra através da reestruturação da amostra inicial que permitiu que as observações

relativas aos registos diários fossem reorganizadas por meio de uma transposição dos valores. A título de exemplo, as 120 observações relativas aos registos diários da PCT ficaram organizadas numa só variável na nova amostra.

No presente capítulo serão apresentadas as variáveis fundamentais com uma descrição pormenorizada para o ABSI, para a suspeita de sepsis e para os dados da hemocultura. Finalmente, serão referenciadas as diferentes fontes de informação que permitiram construir a amostra.

### 3.1 Variáveis

Lista das variáveis incluídas no estudo estatístico:

**Características Base-** idade, género;

**Antecedentes Clínicos-** variáveis dicotómicas relativas a hepatite B, hepatite C, alcoolismo, toxicodependência, diabetes, neoplasias e HIV;

**Características do Internamento-** dias de internamento, causa da queimadura, superfície corporal queimada (%), tipo de queimadura (2º, 3º grau ou ambos), ABSI, lesão inalatória e ventilação no 1º dia de internamento e óbito (sim ou não);

**Características do Microrganismo-** bactéria ou fungo, bacilo Gram negativo não fermentativo, estafilococo, bactéria multirresistente;

**Dados da Hemocultura-** registo diário das hemoculturas assim como se o resultado desta foi positivo ou não;

**Dados das Intervenções-** número de intervenções cirúrgicas a que foi sujeito e registo dos dias em que as intervenções ocorreram;

**Dados da Ventilação Mecânica-** número total de dias com ventilação mecânica e registo diário em que ocorreu;

**Dados dos Serviços Farmacêuticos-** número de dias com administração de antibióticos ou antifúngicos e o seu registo diário;

**Suspeita de Sepsis-** registo dos dias em que existiu suspeita de sepsis de acordo com os parâmetros da ABA;

**Biomarcadores-** registo diário dos biomarcadores, nomeadamente: hemoglobina, contagem plaquetária, contagem leucocitária, protrombinémia, proteína C reativa, D-dímeros, lactato, PCT, temperatura axilar máxima.

### 3.2 ABSI

O ABSI (Forster NA, 2011), (Tahir SM, 2009) é um índice de classificação da gravidade das queimaduras, determinado a partir de 5 fatores: idade, género, superfície corporal queimada (%), existência de queimaduras de 3º grau e existência de lesão inalatória como se pode observar na tabela 1.

*Tabela 1. Cálculo do ABSI*

<b>ABSI</b>					
<b>Score</b>	<b>Género</b>	<b>Lesão Inalatória</b>	<b>Queima. 3º Grau</b>	<b>Idade</b>	<b>Área Corporal em %</b>
0	Fem.	Não	Não		
1	Masc.	Sim	Sim	0-20	1-10%
2				21-40	11-20%
3				41-60	21-30%
4				61-80	31-40%
5				>81	41-50%
6					51-60%
7					61-70%
8					71-80%
9					81-90%
10					91-100%
<b>Total:</b> (soma dos scores para cada parâmetro)					

Este parâmetro varia entre 1 e 18 e quanto maior o seu valor, maior será a gravidade da situação clínica. Na tabela 2 são apresentadas as percentagens de sobrevivência esperadas de acordo com diferentes valores de ABSI.

*Tabela 2. ABSI e valores de sobrevivência*

<b>ABSI</b>	<b>Ameaça à vida</b>	<b>Percentagem de sobrevivência</b>
2-3	Muito baixa	>99%
4-5	Moderada	98%
6-7	Moderada severa	80%-90%
8-9	Séria	50%-70%
10-11	Severa	20%-40%
12-13	Máxima	<10%

### 3.3 Suspeita de Sepsis

Uma vez que a deteção clínica da sepsis nos doentes queimados é particularmente difícil devido às alterações patofisiológicas desencadeadas pelas queimaduras, a ABA definiu normas específicas

para a sua identificação (Greenhalgh DG, 2007), que como já foi referido, será positiva sempre que estejam presentes simultaneamente três ou mais dos seguintes critérios:

- Temperatura axilar superior a 39º C ou inferior a 36.5º C;
- Frequência cardíaca (adulto) superior a 110 batimentos/minuto;
- Frequência respiratória superior a 25 ciclos/minuto em doentes não ventilados ou a 12 ciclos/minuto em doentes ventilados;
- Presença de leucocitose (contagem leucocitária acima de 12.000/mm<sup>3</sup>) ou leucopenia (contagem leucocitária abaixo de 4000/mm<sup>3</sup> ou existência de formas imaturas em circulação);
- Hipotensão refractária à administração de fluídos (tensão arterial sistólica inferior a 90 mmHg; tensão arterial inferior a 70 mmHg ou diminuição da tensão arterial média superior a 40mmHg (adultos)
- Presença de trombocitopenia - contagem plaquetária com valor inferior a 100/mm<sup>3</sup>;
- Presença de hiperglicemia - nível de glicose no sangue superior a 110mg/dl ou superior 7,7Mm/l na ausência de diabetes;
- Intolerância à alimentação enteral - resíduo na sonda gástrica superior a 300ml/h ou diarreia superior a 2500ml/dia

Foi com base nestes critérios que se definiu o parâmetro de suspeita de sepsis nos doentes da UQ do CHUC que integram este trabalho.

### 3.4 Hemoculturas

As hemoculturas têm como objetivo a identificação definitiva do microrganismo causador de sepsis através da demonstração do seu crescimento em meios de cultura inoculado com amostras sanguíneas dos doentes. Embora sejam enviadas de cada vez para o laboratório três amostras sanguíneas colhidas em vasos diferentes, as hemoculturas mesmo assim apresentam uma alta incidência de falsos negativos, sendo positivas em apenas 20-30% dos doentes em que se comprovou a presença de sepsis por outros meios. Neste trabalho, as hemoculturas permitiram a identificação de algumas variáveis, nomeadamente:

- **Bactéria** - microrganismo unicelular desprovido de invólucro celular e organelos (“pequenos órgãos” que algumas células possuem);

- **Estafilococo** - grupo de bactérias de forma esférica, agrupadas em “cachos” normalmente resistentes à antibioterapia e agressivas para o doente, com uma elevada taxa de mortalidade associada;
- **Bacilo Gram negativo não fermentativo** - grupo particular de bactérias em forma de bastonete, que não reagem ao corante cristal-violeta de Gram e se caracterizam por maior virulência e aparecimento frequente de resistência à antibioterapia;
- **Bactéria multirresistente** - são microrganismos resistentes a 2 ou mais antibióticos;
- **Fungo** - microrganismos não bacterianos, uni ou pluricelulares, caracterizados, entre outros itens, pela presença de paredes celulares contendo esteróides, quitina e glucano.

### 3.5 Fontes de Informação

Para a realização deste estudo estatístico, foi necessária a obtenção de dados provenientes de diferentes fontes:

- **Serviço de Patologia Clínica do CHUC:** informação acerca de todos os biomarcadores considerados, à exceção da temperatura axilar máxima e lactato;
- **Serviço Farmacêuticos do CHUC:** informação sobre a medicação antibacteriana e antifúngica prescrita aos doentes, e sua respetiva duração de tratamento;
- **Serviço de Cirurgia Plástica e Queimados do CHUC:** informação sobre os dados epidemiológicos (idade, sexo, causa de queimadura, superfície corporal queimada, existência de lesão inalatória e óbito) e também sobre antecedentes clínicos, ABSI, intervenções cirúrgicas, dias de ventilação mecânica e duração do internamento na UQ.

Durante todo o processo de recolha da informação foi respeitada a privacidade dos doentes, de acordo com as orientações do Conselho de Administração e da Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, sendo para esse efeito elaborado um sistema de codificação numérica de modo a anonimizar os dados pessoais tais como: nome, morada, contacto telefónico, etc..





## 4. Descrição da Amostra

Cerca de 3 meses após a recolha de informação das fontes atrás citadas, foi possível construir uma amostra composta por 149 doentes da UQ do CHUC, com superfície corporal queimada acima dos 15%.

Foram colhidos registos diários não só dos biomarcadores atrás descritos como também dos períodos em que foram administrados antibióticos e antifúngicos, em que dias existiu ventilação mecânica, datas das intervenções cirúrgicas, hemoculturas assim como dos momentos em que existiu suspeita fundada da presença de sepsis. Todo este conjunto de dados deu origem, mediante a utilização de *software* SPSS®, a uma tabela com cerca de 1750 observações por doente.

O estudo que se segue descreve as principais características das variáveis da amostra.

### 4.1 Características Base

O género e idade podem influenciar nas características apresentadas pelos doentes. A média das idades é de 57,24 anos (Std igual a 19,8) variando de 17 a 90 anos.

A caixa de bigodes (figura 3) revela uma maior concentração de doentes com idades superiores à mediana com valor 59 anos, o que confirma a observação empírica da existência de uma faixa etária habitualmente elevada.

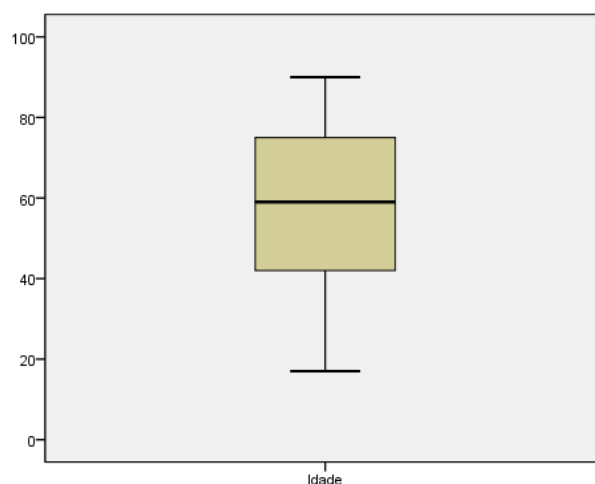


Figura 3. Idade

Como se pode observar na figura 4 a amostra é composta maioritariamente por homens (86 indivíduos).

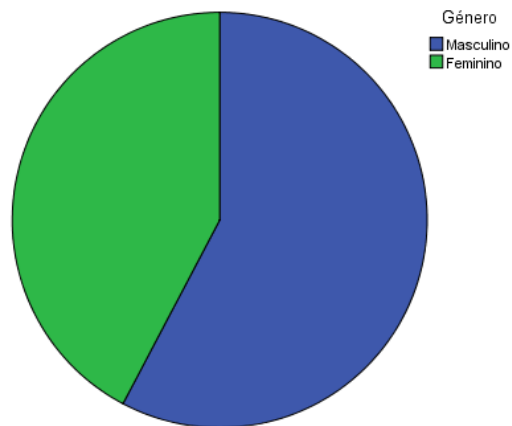


Figura 4. Gênero

Os homens têm média de idade 53,74 anos, claramente inferior à das mulheres 62,02 (com Std 19,75 e 19,03 respetivamente). Nas caixas de bigodes da figura 5 também se observam diferenças entre os quartis e mediana.

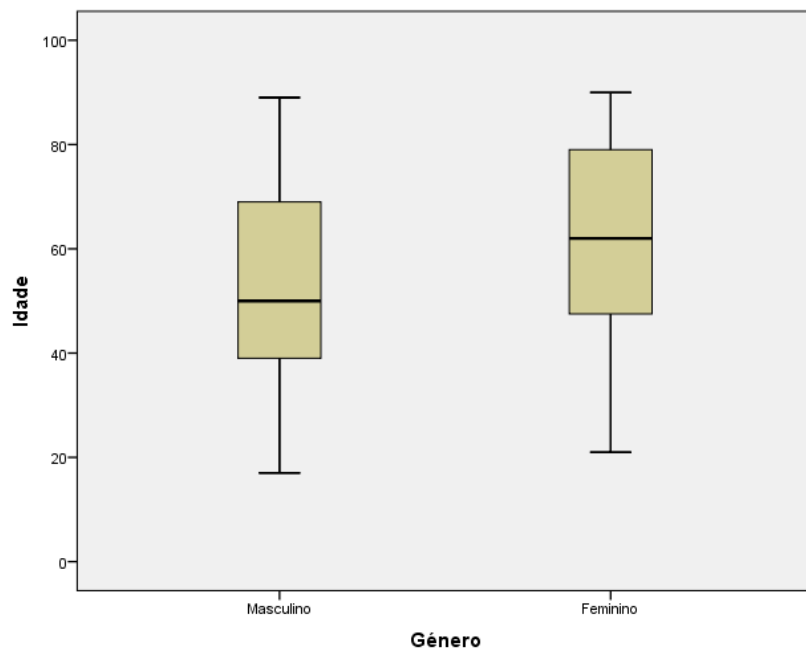


Figura 5. Idade por gênero

## 4.2 Antecedentes Clínicos

Cerca de 76% dos doentes não têm historial clínico registado nos processos, apresenta-se na tabela 3 a distribuição dos restantes doentes por antecedentes.

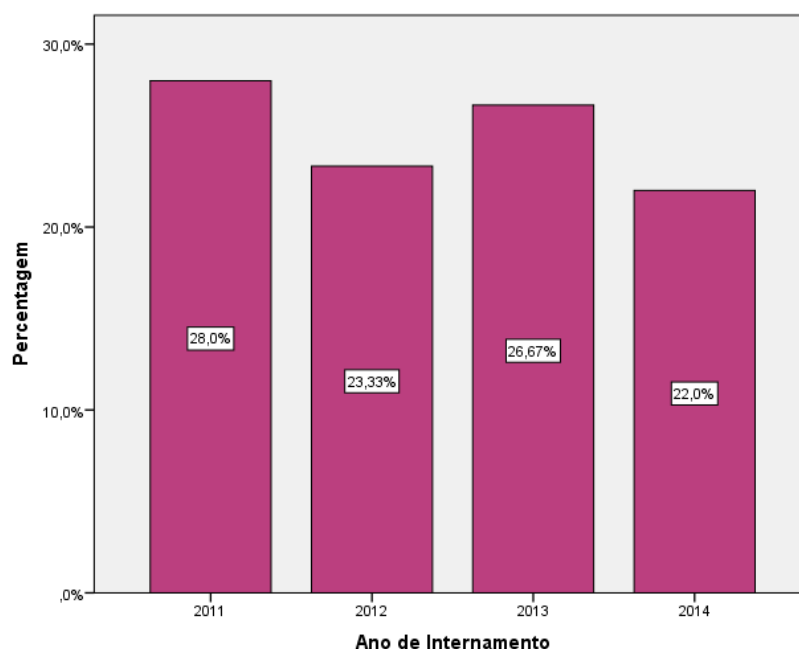
*Tabela 3. Antecedentes clínicos*

Variável	Número de indivíduos	Percentagem
<i>Neoplasias</i>	6	4%
<i>Diabetes</i>	16	10,7%
<i>Alcoolismo</i>	11	7,4%
<i>Toxicodependência</i>	4	2,7%
<i>Seropositivo</i>	1	0,7%
<i>Hepatite B</i>	4	2,7%
<i>Hepatite C</i>	2	1,3%

A presença de vários doentes insulínodos dependentes poderá estar parcialmente relacionada com a elevada faixa etária dos doentes.

## 4.3 Características do Internamento

Foram registados 42 internamentos em 2011, 35 em 2012, 40 em 2013 e 33 em 2014, referentes ao conjunto de todos os doentes com superfície corporal queimada superior a 15% (ver figura 6).



*Figura 6. Ano de internamento*

A principal etiologia das queimaduras foi o fogo com 115 doentes, seguida pelas queimaduras provocadas por líquido fervente em 24, enquanto que 7 resultaram de contacto com a eletricidade e as restantes 3 de outras causas (figura 7).

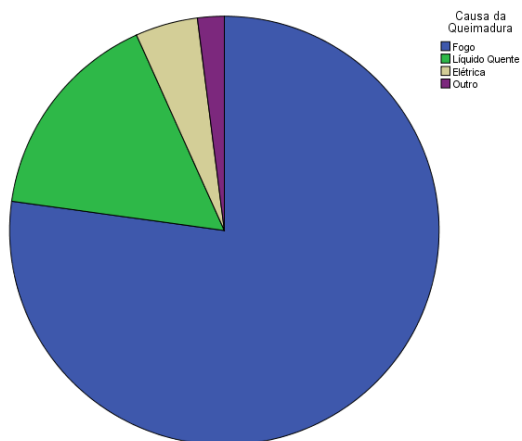


Figura 7. Causa de queimadura

É de notar que 47 dos 149 doentes sofreram lesão inalatória, correspondendo a 31,3% da amostra.

O diagrama de barras abaixo (figura 8) apresenta a divisão das queimaduras de acordo com o seu grau de profundidade.

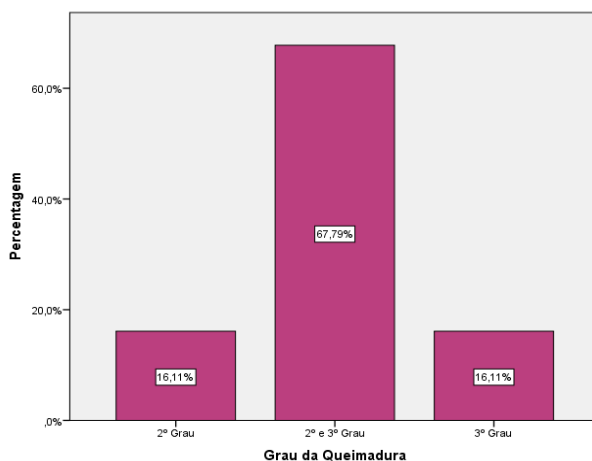


Figura 8. Grau de queimadura

Quanto à superfície corporal queimada (em %) a média é de 30,7% (com Std 19) e para o ABSI é de 8,31 (com Std 2,66).

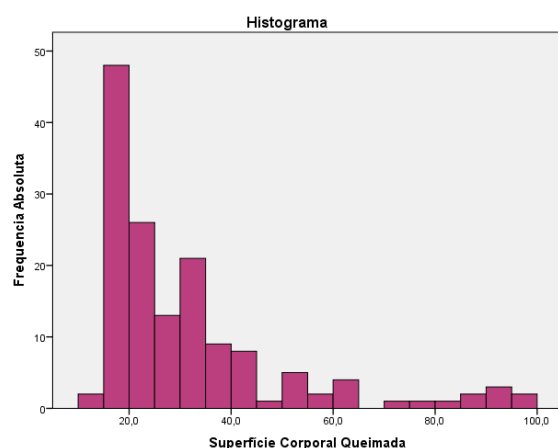


Figura 9. Superfície corporal queimada (%)

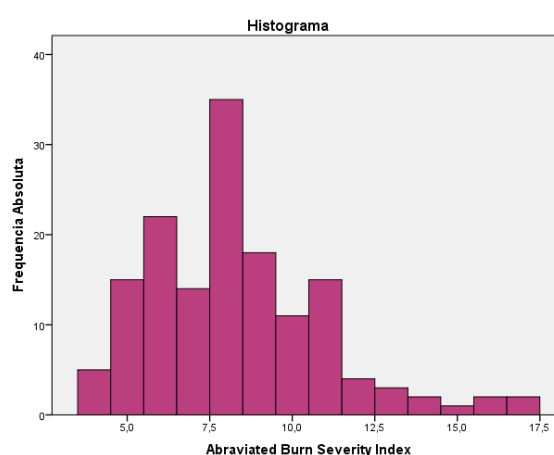


Figura 10. ABSI

As figuras 9 e 10 apresentam uma concentração de valores à esquerda, sendo que no caso da superfície corporal queimada essa concentração é bem mais evidente.

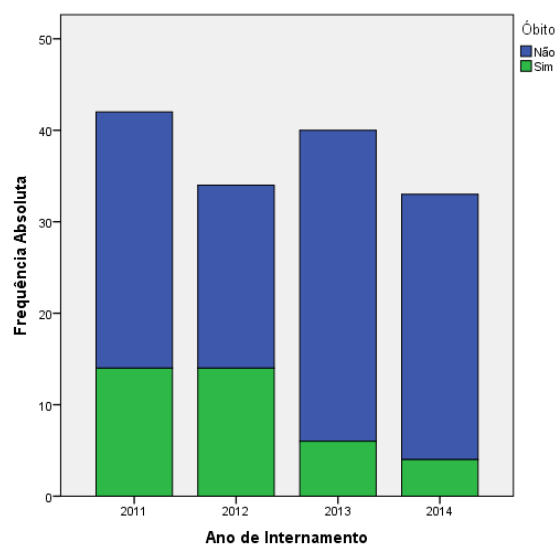
A variável ABSI é reagrupada em categorias de modo a permitir a comparação entre a taxa de sobrevivência observada e a taxa de sobrevivência esperada (tabela 4).

Tabela 4. ABSI esperado vs observado

ABSI	Percentagem de sobrevivência esperada	Percentagem de sobrevivência observada
4-5	98%	100%
6-7	80%-90%	100%
8-9	50%-70%	71,7%
10-11	20%-40%	46,2%
>= 12	<10%	35,7%

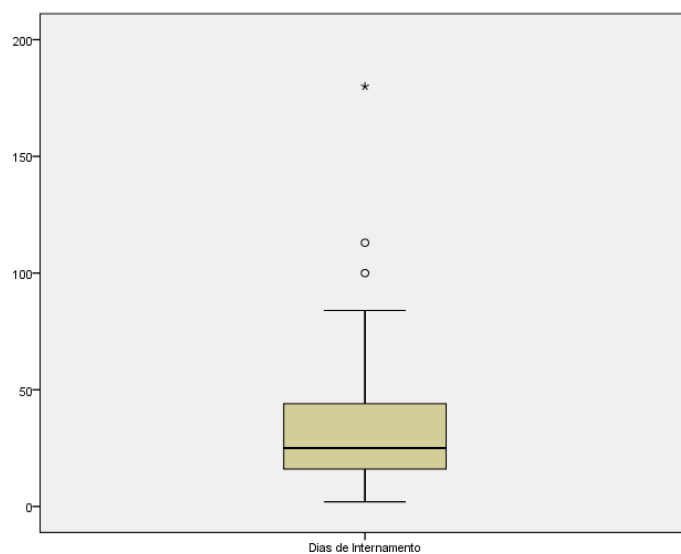
Todos os valores se apresentam acima do esperado, o que pode ser considerado como um índice de qualidade do tratamento prestado na UQ.

Dos 149 doentes internados, 38 faleceram. A evolução do número de falecidos ao longo dos anos pode ser observada no gráfico de barras, sendo de referir uma diminuição acentuada nos últimos dois anos (ver figura 11).



*Figura 11. Óbito e ano de internamento*

Os dias de internamento variam entre 2 e 180 com média 31,76 (e Std 25,22). Registam-se dois valores atípicos moderados com valores 100 e 113 dias e um severo correspondente aos 180 dias.



*Figura 12. Dias de internamento*

Da figura 12 observa-se uma assimetria positiva forte.

#### 4.4 Características do Microrganismo Isoladas em Hemoculturas

Dos 149 doentes do estudo, 31 não foram colhidas hemoculturas. Dos restantes 118 doentes 39 tiveram hemoculturas negativas, 68 apresentam infeção por bactérias e 2 por fungos, sendo 8 casos infetados por ambos os microrganismos.

Na figura 13 são registados apenas os resultados dos doentes com hemoculturas efetuadas.

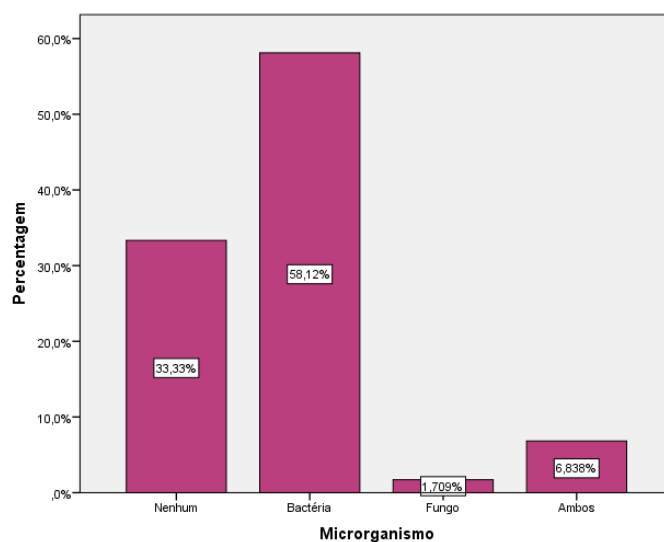


Figura 13. Tipos de microrganismo

Na tabela 5 observam-se as características dos microrganismos, nos 76 casos em que se verificou infeção por bactérias.

Tabela 5. Tipo de bactéria

Tipo de bactéria	Sim	Não
Estafilococo	40	36
Bactéria multirresistente	44	32
Bacilo Gram negativo não fermentativo	38	38

Abaixo (figuras 14, 15 e 16) os gráficos circulares associados a cada característica.

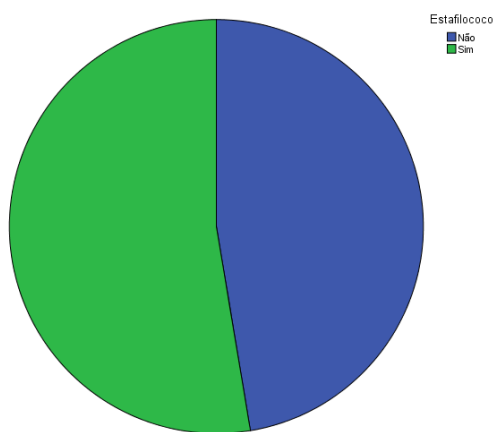


Figura 14. Estafilococo

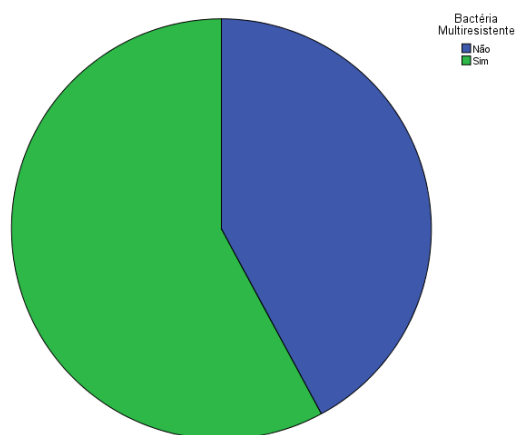


Figura 15. Bactéria multirresistente

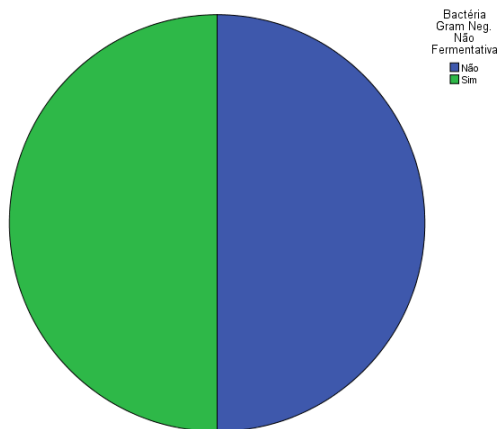


Figura 16. Bacilo Gram negativo

As figuras 17 e 18 registam-se o número de bactérias e fungos por doente.

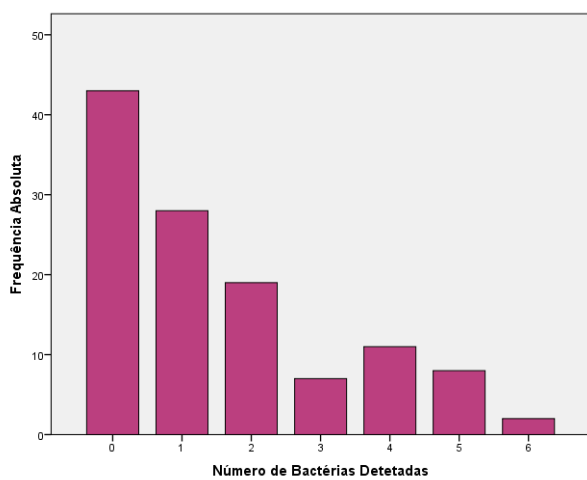


Figura 17. Número de bactérias

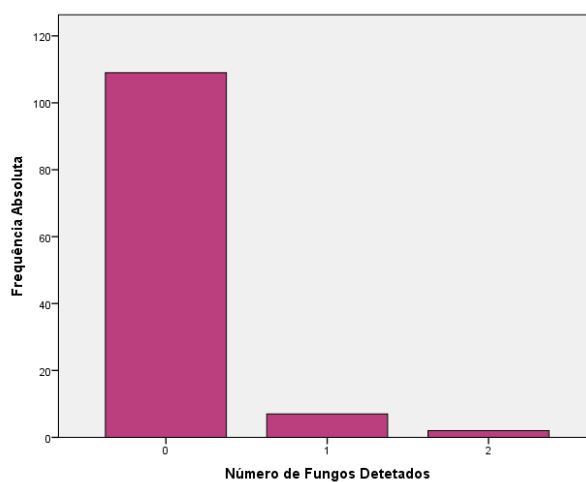


Figura 18. Número de fungos



#### 4.5 Dados das Hemoculturas

Em média foram efetuadas cerca de 6,29 hemoculturas por doente, com mediana 4 (e Std 7,09). Os doentes que foram sujeitos à realização de hemoculturas apresentaram, em média, 2,31 hemoculturas positivas, e mediana igual a 1 (Std igual a 3,08). As diferenças entre a média e mediana são consequência do valor atípico severo verificado no doente com 180 dias de internamento em que foram colhidas amostras para 48 hemoculturas, 20 das quais positivas.

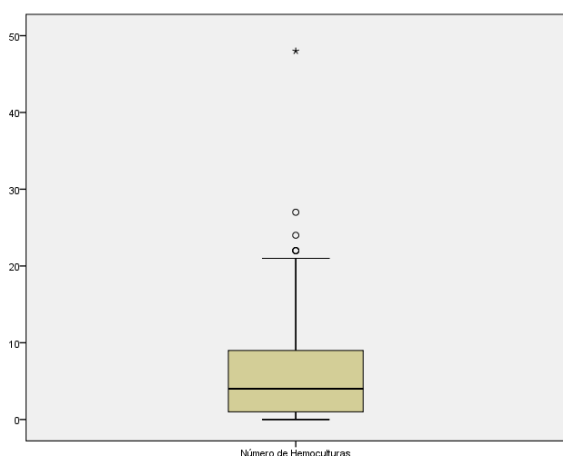


Figura 19. Número de hemoculturas

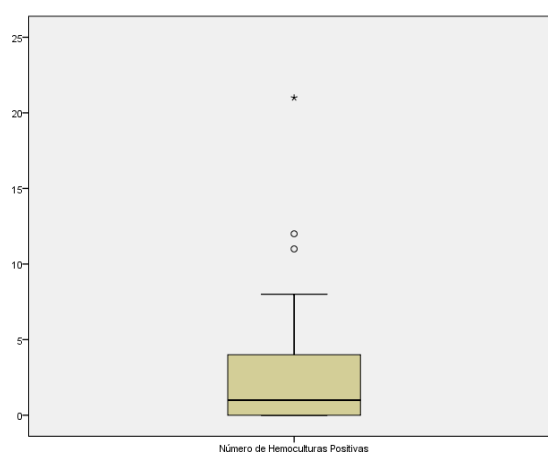


Figura 20. Número de hemoculturas positivas

Pelas figuras 19 e 20, observa-se uma maior concentração de indivíduos abaixo da mediana, consequência do elevado número de doentes com poucas hemoculturas (e poucas hemoculturas positivas).

#### 4.6 Suspeita de Sepsis

A existência de sepsis foi pesquisada diariamente, respeitando-se os critérios diagnósticos da ABA. Na amostra, 48 doentes (32,21%) não tiveram qualquer registo de suspeita de sepsis. Dos 101 restantes, a média de dias com suspeita de sepsis foi de 7,26 (Std 7,44), mediana 5, variando entre 1 e 43 dias. Novamente, verificou-se uma concentração de valores à esquerda, como se pode observar pelo histograma da figura 21.

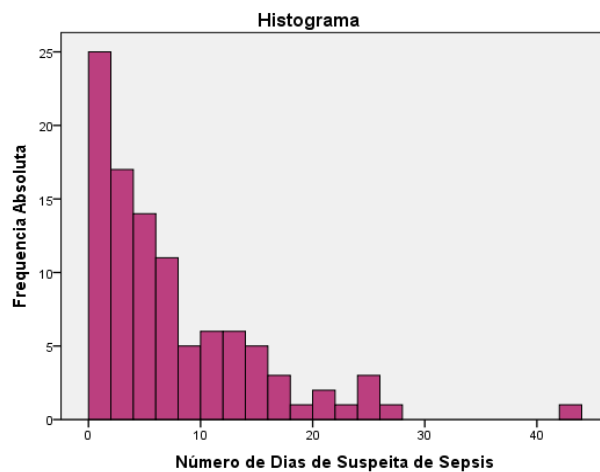


Figura 21. Número de dias com suspeita de sepsis

#### 4.7 Dados dos Serviços Farmacêuticos

Na amostra em estudo, 47 doentes (31,54%) não tomaram qualquer antibiótico e 94 não tomaram qualquer antifúngico (63,09%). Relativamente ao número de dias em que um doente tomou antibióticos ou antifúngicos, as médias são 21,32 e 15,89, respetivamente, medianas 16 e 12 e Std 18,04 e 13,72. Ambas caixas de bigodes (figuras 22 e 23) apresentam uma menor dispersão abaixo da mediana.

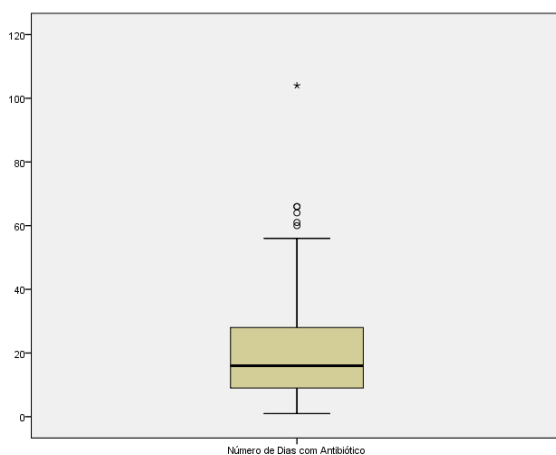


Figura 22. Número de dias com antibióticos

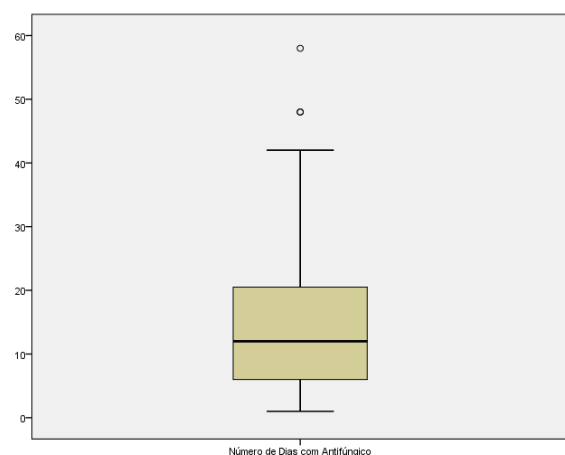


Figura 23. Número de dias com antifúngicos

#### 4.8 Intervenções Cirúrgicas

A maioria dos doentes, num total de 116 indivíduos (correspondendo a 77,85% da amostra) foram submetidos a uma ou mais intervenções cirúrgicas. Em média, foram realizadas 2,95 intervenções por doente (Std 2,74)

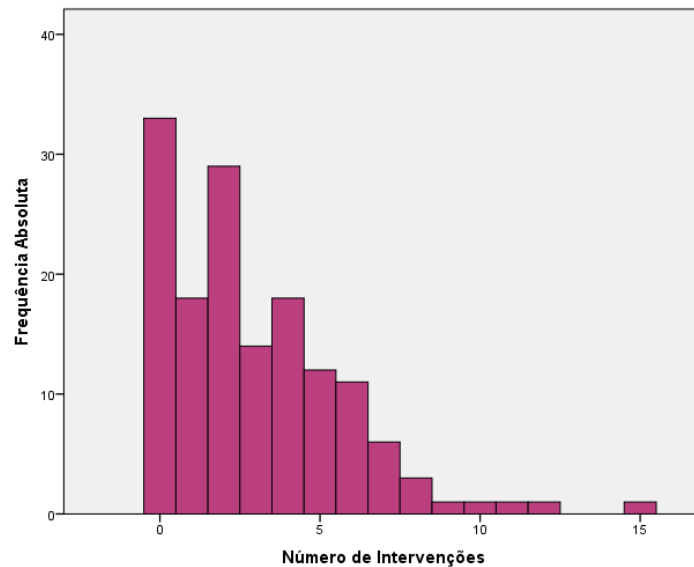


Figura 24. Número de intervenções cirúrgicas

No histograma acima (figura 24), observa-se uma maior concentração de doentes com menos de 5 intervenções durante o internamento.

#### 4.9 Ventilação Mecânica

Dos 149 doentes da amostra, 70 tiveram necessidade de instituição de ventilação mecânica durante o internamento, sendo que, os dias de ventilação variaram entre 1 e 76 dias, com uma média de 22,86 dias (Std 20,03) e mediana 19. A figura 25 apresenta uma maior dispersão acima da mediana.

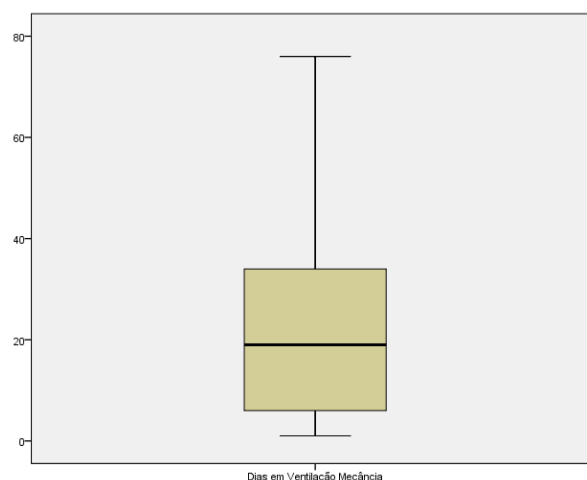


Figura 25. Número de dias com ventilação mecânica



## 5. Métodos de Análise Estatística

Durante este capítulo será feita uma breve descrição dos procedimentos estatísticos fundamentais utilizados ao longo do relatório: testes de hipóteses, medidas de tamanho do efeito, modelo de regressão logística e curvas ROC.

### 5.1 Dados Não Normais

Após a caracterização das variáveis fundamentais de uma amostra, torna-se necessário levar a cabo a realização de testes de hipóteses. Numa primeira fase, foi analisada a relação entre óbito e as restantes variáveis, sendo posteriormente empreendido um estudo aprofundado sobre a PCT.

Tendo em conta que diversas variáveis em estudo apresentaram valores atípicos e distribuições assimétricas positivas, optou-se por testes não paramétricos que, embora menos potentes que os paramétricos, são mais flexíveis aos comportamentos não normais das variáveis.

Para testar a falta de ajustamento à distribuição normal foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) com correção de Lilliefors, com as seguintes hipóteses:

$H_0$ : A variável segue uma distribuição normal;

$H_1$ : A variável não segue uma distribuição normal.

A título de exemplo, os resultados gráficos (papeis de probabilidade) do teste à normalidade são apresentados apenas para algumas das variáveis e considera-se o nível de significância igual a 0,05.

#### 5.1.1 Procalcitonina

Para as variáveis relativas ao máximo, média, mínimo e mediana da PCT os valores p do teste de KS obtidos são inferiores a 0,001; o que significa que a falta de ajustamento é significativa. A figura 26 que se segue, referente à variável média dos valores de PCT ao longo do internamento confirma esse comportamento, os quantis observados estão muito afastados dos quantis da distribuição normal.

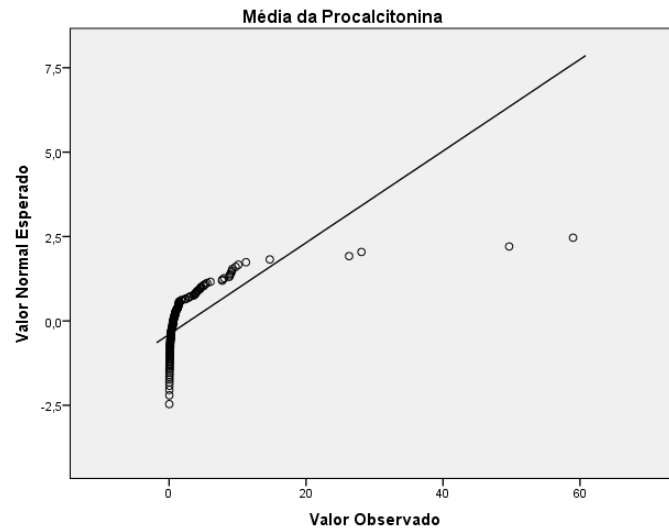


Figura 26. Q-Q para PCT

### 5.1.2 Superfície Queimada e ABSI

Para o valor da superfície queimada e ABSI, os resultados são idênticos, apresentando também valores p inferiores a 0,001 (ver figura 27).

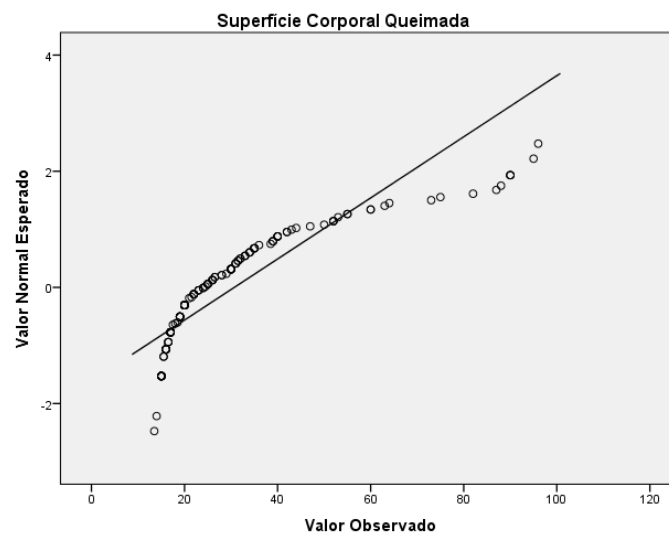


Figura 27. Q-Q para superfície corporal queimada (%)

### 5.1.3 Antibióticos e Antifúngicos

Para as variáveis que descrevem o número de dias com administração de antibióticos/antifúngicos também se rejeita a hipótese destas variáveis serem normais (a figura 28 é relativa à variável número de dias com antifúngico).

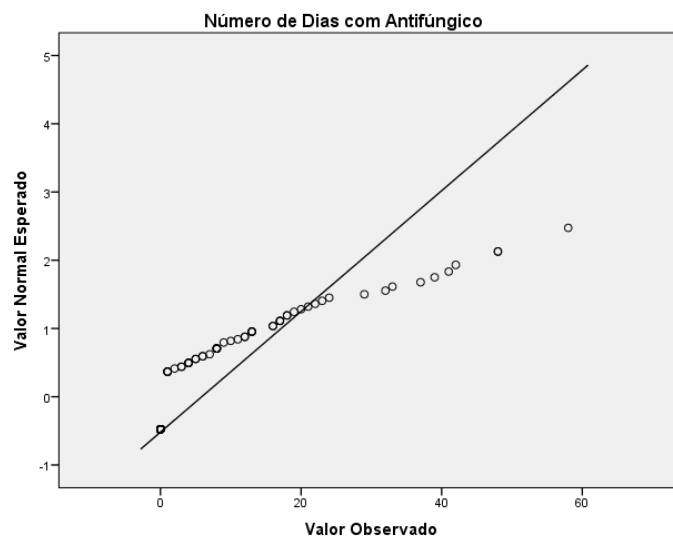


Figura 28. Q-Q para dias sob antifúngico

#### 5.1.4 Restantes Variáveis

Na tabela 6, figuram os valores p relativamente ao ajustamento a uma distribuição normal para as restantes variáveis quantitativas fundamentais da amostra.

Tabela 6. Teste de KS para restantes variáveis

Variável	valor p
Idade	0,007
Dias de Internamento	0,028
Número de Bactérias	0,007
Número de Fungos	<0,001
Nº de Hemoculturas	0,071
Nº de Hemoculturas Positivas	0,005
Nº de Intervenções Cirúrgicas	0,171
Nº de dias com Sepsis	0,143
Nº dias com Vent. Mecânica	0,052
Média da Temp. Axilar Máx.	0,173
Média do Lactato	<0,001
Média da D-Dímeros	0,145
Média da Proteína C Reativa	0,200
Média da Protrombinémia	0,200
Média da Cont. Plaquetária	0,200
Média da Cont. Leucocitária	0,152
Média da Hemoglobina	0,074

De acordo com a tabela 6 para as variáveis idade, dias de internamento, número de bactérias ou fungos número de hemoculturas positivas e média do lactato rejeita-se a hipótese  $H_0$ , ou seja, o ajustamento à distribuição normal não é significativo.

## 5.2 Testes Não Paramétricos

Na tabela 7 é apresentada a lista de alguns testes paramétricos e suas alternativas não paramétricas usadas neste estudo, no contexto da comparação de duas ou mais amostras (de notar que neste documento não são analisados os resultados e a aplicabilidade de todos os testes indicados na tabela às variáveis em estudo).

*Tabela 7. Tipos de testes*

Teste	Paramétrico	Não Paramétrico
Duas amostras independentes	Teste T	Mann-Whitney
Duas amostras emparelhadas	Teste T	Wilcoxon ou Sinais
Mais de duas amostras independentes	Teste <i>One-Way</i> ANOVA	Kruskall-Wallis
Mais de duas amostras emparelhadas	Teste <i>Repeated Measures</i> ANOVA	Friedman

Tendo em conta que os testes paramétricos pressupõem que as amostras provenham de distribuições normais e existem diversas variáveis que não verificam essa condição (de entre as quais a PCT) iremos optar ao longo dos próximos capítulos por uma abordagem maioritariamente não paramétrica.

Passemos a uma descrição sucinta dos testes utilizados neste documento escrito:

**Mann-Whitney:** permite comparar duas amostras ordinais ou quantitativas provenientes de populações independentes.

$H_0$ : As duas populações têm a mesma mediana;

$H_1$ : As duas populações não têm a mesma mediana.

**Wilcoxon:** permite comparar duas amostras ordinais ou quantitativas emparelhadas da mesma população (em dois momentos diferentes).

$H_0$ : Os dois momentos têm a mesma mediana;

$H_1$ : Os dois momentos não têm a mesma mediana.



Como pressuposto é necessário que a diferença das amostras tenha um comportamento simétrico em torno da origem. Caso contrário é aplicado o **teste dos sinais**, menos potente que o anterior.

**Kruskall-Wallis:** utilizado quando se pretende comparar duas ou mais amostras ordinais ou quantitativas provenientes de populações independentes.

Trata-se de uma generalização ao teste de Mann-Whitney com as seguintes hipóteses:

$H_0$ : As populações têm medianas iguais;

$H_1$ : Pelo menos duas populações têm medianas diferentes.

**Friedman:** permite estudar o comportamento de duas ou mais amostras ordinais ou quantitativas emparelhadas provenientes de uma população.

$H_0$ : Os vários momentos têm medianas iguais;

$H_1$ : Pelo menos dois momentos têm medianas diferentes.

**Binomial:** permite testar uma determinada proporção de uma variável dicotômica.

$H_0$ : A proporção da população é igual a um determinado valor;

$H_1$ : A proporção da população é diferente (ou maior ou até menor dependendo do tipo de teste) a um determinado valor.

**Teste de Independência Chi-Quadrado:** quando se pretende averiguar se duas variáveis categóricas são independentes.

$H_0$ : As variáveis são independentes;

$H_1$ : As variáveis não são independentes.

Este teste pressupõe que menos de 20% das frequências esperadas sob a hipótese de independência sejam inferiores a 5 e não existam frequências iguais a 0.

Todos os testes atrás descritos têm como pressuposto que as amostras sejam aleatórias simples e independentes.

**Teste ao coeficiente de Spearman:** Juntamente com o coeficiente de Spearman serão apresentados os valores p do teste com as seguintes hipóteses:

$H_0$ : Não existe correlação entre as variáveis;

$H_1$ : Existe correlação entre as variáveis.

### 5.3 Tamanho de Efeito

Entende-se por tamanho de efeito (também designado em inglês por *effect size*) a uma medida estatística quantitativa que permite medir a força de efeito de um determinado fenómeno (Cohen, 1988). Ao longo do presente estudo iremos recorrer às seguintes medidas:

- **Odds ratio:** também conhecido por razão de produtos cruzados permite medir o grau de associação entre duas variáveis binárias. Quando o seu valor é aproximadamente igual a 1 a força da relação é nula; para valores próximos de 1,5 (ou 0,666) a força é fraca; de 2,5 (ou 0,4) é moderada e de 4,3 (ou de 0,232) é considerada forte. Ao longo do relatório serão apresentados IC de 95% para este parâmetro.
- **d de Cohen:** também conhecida por diferença de médias padronizadas, permite avaliar a força de relação entre duas variáveis independentes ou emparelhadas. Para valores próximos de 0,2 (ou -0,2) a força é considerada fraca, de 0,5 (ou -0,5) será moderada e de 0,8 (ou -0,8) forte.
- **f de Cohen:** permite medir a força de efeito entre mais de duas variáveis independentes ou emparelhadas. Para valores próximos de 0,1 a força é considerada fraca; de 0,25 é moderada e de 0,4 é considerada forte.
- **Spearman:** medida não paramétrica, alternativa ao coeficiente de Pearson, que permite conhecer a grau de correlação entre duas variáveis quantitativas (ou ordinais). Varia entre -1 e 1 e para valores próximos de 1 (ou -1) a correlação é dita positiva forte (ou negativa forte), de 0,5 (ou -0,5) é dita positiva moderada (ou negativa moderada) e de 0 a correlação é considerada fraca.

### 5.4 Curvas ROC

Entende-se por curva ROC o gráfico que permite relacionar para diferentes pontos de corte de uma variável quantitativa (dita **classificadora** de um determinado fenómeno de interesse) a sensibilidade com a taxa de falsos positivos (1-especificidade). Para isso é necessário uma variável

**estado** dicotómica; no caso do presente relatório as variáveis estado dizem respeito ao óbito e à suspeita de sepsis.

A curva é representada num sistema de dois eixos ortogonais, tais que o eixo horizontal corresponde aos valores dos falsos positivos e o eixo vertical aos valores da sensibilidade.

Também se inclui no gráfico uma linha diagonal ( $y=x$ ) que representa a classificação aleatória; quanto mais afastada dessa linha for a curva associada a uma variável classificadora melhor é a capacidade discriminatória. Por esse motivo procede-se ao cálculo da área acima da curva e respetivo IC. Para áreas acima de 0,70 o desempenho da classificadora é dito satisfatório. Duas curvas associadas a dois classificadores serão consideradas significativamente diferentes se os respetivos IC não se intersectarem.

De modo a determinar o **valor de corte** associado às diferentes variáveis classificadoras serão considerados dois critérios:

- **Especificidade 75%**- de modo a garantir uma percentagem alta de verdadeiros negativos. Este valor foi escolhido por orientação clínica do Dr. Luís Cabral;
- **Máximo do índice de Yoden**- Este índice corresponde à soma da sensibilidade e especificidade a subtrair por 1. Ao determinar o seu máximo encontra-se o ponto da curva ROC com maior distância vertical da linha diagonal.

Finalmente será calculado o valor p para a área abaixo da curva de cada variável classificadora. O teste construído terá como hipóteses:

$H_0$ : A variável classificadora é aleatória (a área abaixo da curva é 0,5);

$H_1$ : A variável classificadora não é aleatória (a área abaixo da curva é diferente de 0,5).

## 5.5 Modelo de Regressão Logística Binária

O modelo de regressão logística binária é um modelo de regressão em que a variável dependente é dicotómica. Tal como para os modelos de regressão linear são calculados coeficientes associados a cada variável independente e também são efetuados testes para cada um desses coeficientes, com hipóteses:

$H_0$ : O coeficiente associado à variável é nulo;

$H_1$ : O coeficiente associado à variável é não nulo.

Durante o relatório serão apresentados os valores p dos testes. Será também apresentada a estimativa do *odds ratio* que permite avaliar a força associação da variável em causa com a variável dependente.

## 5.6 Observações

Algumas considerações finais acerca do estudo estatístico realizado ao longo deste relatório:

1. Sempre que a caixa de bigodes original apresentou vários valores atípicos que comprometa a interpretação do gráfico foi feita uma transformação para a escala logarítmica. Tal alteração não foi efetuada em todas as caixas de bigodes do capítulo 4;
2. Os IC são apresentados na forma (x;y) com x o limite inferior e y o limite superior do IC;
3. Durante todo o relatório foi considerado o nível de significância igual a 5% para os testes de hipóteses e 95% para o nível de confiança dos IC;
4. A decisão do teste seguiu a seguinte regra prática:
  - Se valor p for superior ao nível de significância não se rejeita  $H_0$ ;
  - Se valor p for inferior ao nível de significância rejeita-se  $H_0$ .

## 6. Óbito

Clinicamente, é fundamental ter uma noção de quais os fatores relacionados com a mortalidade dos doentes internados, pelo que serão apresentados alguns estudos relativos à relação entre a variável óbito e outras variáveis.

### 6.1 Características Base

Graficamente (figura 29) não é aparente a existência de uma relação entre óbito e género, situação que também se verifica no teste de independência com valor  $p$  0,685.

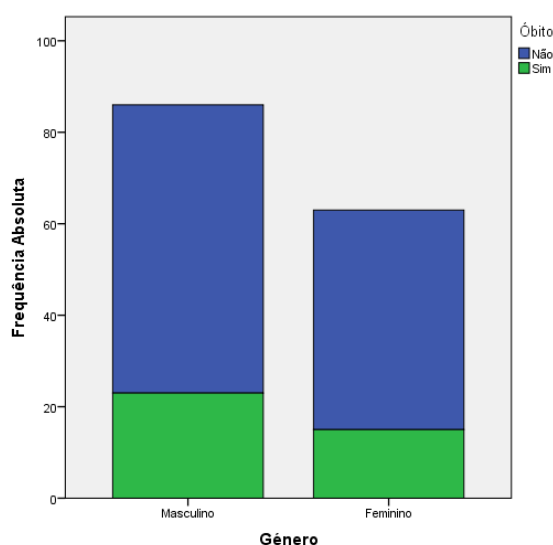
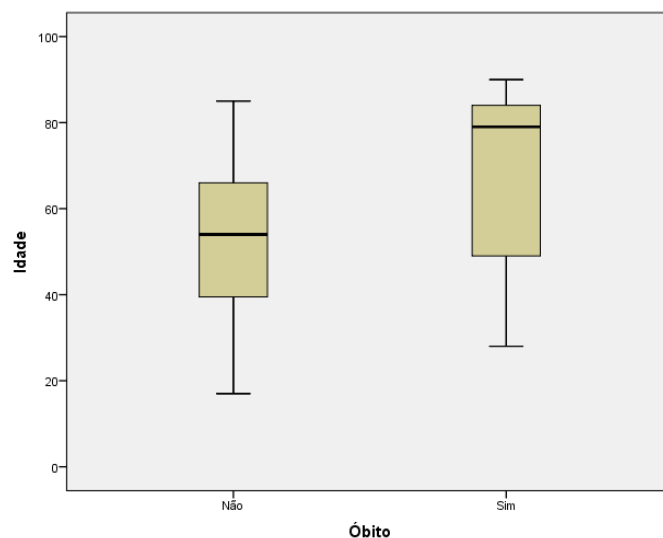


Figura 29. Óbito e género

Embora os homens apresentem uma percentagem de falecidos (26,7%) superior à das mulheres (23,8%), ela não é estatisticamente significativa. O valor do *odds ratio* é igual a 1,168 (com IC (0,551;2,475)), não indicando uma propensão de morte significativamente superior para os homens.

Relativamente à variável idade o teste revela a existência de uma diferença significativa entre a idade dos doentes falecidos e a dos restantes doentes, com valor  $p$  inferior a 0,001.



*Figura 30. Óbito e idade*

A mediana dos doentes que sobreviveram corresponde aos 54 anos, sendo para os falecidos de 79 anos, ou seja, aqueles com idade superior têm maior risco de mortalidade, provavelmente fruto de uma menor resistência física quer à queimadura em si mesma quer às complicações infecciosas (figura 30). O valor do coeficiente d de Cohen é 0,953, confirmando uma diferença significativa nas idades dos dois grupos de doentes.

## 6.2 Antecedentes Clínicos

Foi construída uma nova variável dicotômica, permitindo distinguir um doente que tenha alguma patologia registada no seu historial clínico em relação aos doentes sem doenças concomitantes.

O valor p do teste de independência entre a variável criada e o óbito é 0,338, ou seja, não se rejeita a independência entre as variáveis. O gráfico de barras presente na figura 31 e o *odds ratio* de valor 0,638 (com IC (0,254;1,607)) evidenciam a falta de associação entre as variáveis.

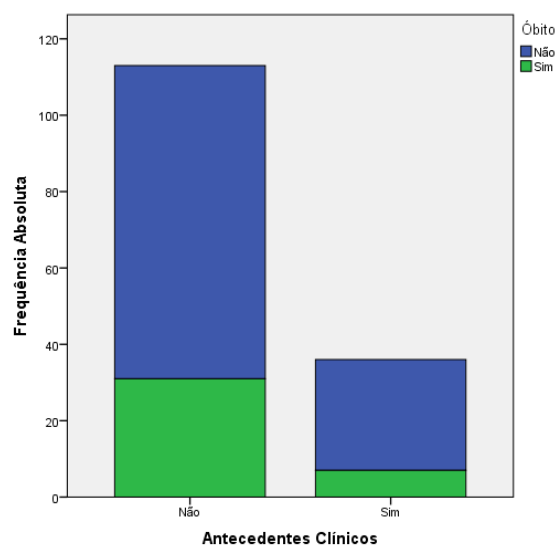


Figura 31. Óbito e antecedentes clínicos

### 6.3 Características do Internamento

Foi feita uma análise da relação da variável óbito com as variáveis ABSI e dias de internamento.

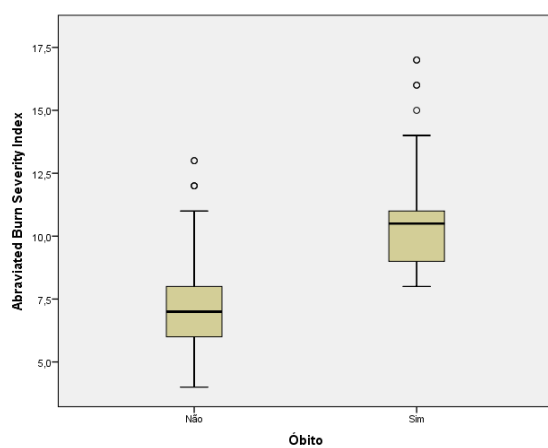


Figura 32. Óbito e ABSI

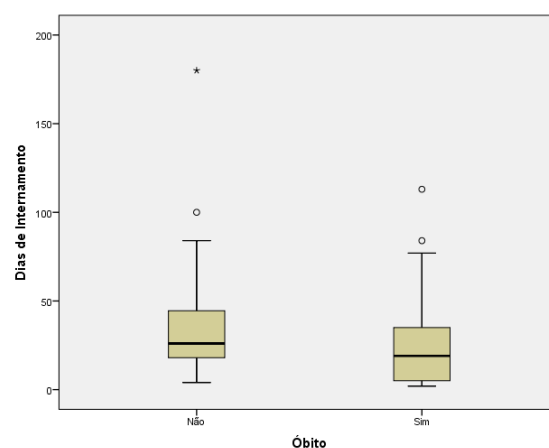


Figura 33. Óbito e dias de internamento

O valor p do teste Mann-Whitney para o ABSI foi inferior a 0,001; e para os dias de internamento 0,007. Em ambos casos se verifica uma diferença significativa entre os dois grupos: no caso do ABSI quanto maior é o seu valor, maior é a taxa de mortalidade; no caso dos dias de internamento, os

doentes com internamentos mais longos tiveram uma menor taxa de mortalidade (como se pode verificar nas figuras 32 e 33). O fato de existirem diversos doentes cuja gravidade da lesão provoca a morte nos primeiros dias de internamento (15 doentes falecidos com menos de 7 dias de internamento) poderá influenciar o resultado obtido.

Os valores de d de Cohen são de 1,559 para o ABSI e de 0,324 para os dias de internamento. No primeiro caso, é bastante mais evidente a diferença entre os dois grupos.

De seguida, foi pesquisada a existência de diferenças significativas entre os valores esperados e observados de sobrevivência de acordo com os diferentes níveis de ABSI. Para tal foram efetuados testes binomiais para as diferentes categorias de ABSI. Na tabela 8, apresentam-se os resultados obtidos.

*Tabela 8. Sobrevivência esperada vs observada*

<b>ABSI</b>	<b>Limite superior de sobrevivência esperada</b>	<b>Sobrevivência observada</b>	<b>Indivíduos</b>	<b>valor p</b>
4-5	98%	100%	20	0,668
6-7	90%	100%	36	0,023
8-9	70%	71,7%	53	0,460
10-11	40%	46,2%	26	0,326
>= 12	10%	35,7%	14	0,009

Optou-se pelo limite superior do valor esperado tendo em conta que este “prejudica” a diferença. Salienta-se o fato de existir uma diferença significativa entre o valor observado e o esperado para valores mais elevados (acima de 12) do ABSI, o que indicia resultados positivos na UQ dos CHUC para doentes cuja lesão é de extrema gravidade.

No que diz respeito ao ano de internamento, o valor p do teste de independência do qui-quadrado é igual a 0,011, ou seja, a dependência entre as variáveis é significativa. Na tabela 9, são apresentadas as taxas de mortalidade de 2011 a 2014, observando-se uma clara diminuição.



Tabela 9. Óbito e ano de internamento

Ano de Internamento * Óbito Crosstabulation					
			Óbito		Total
			Não	Sim	
Ano de Internamento	2011	Count	28	14	42
		% within Ano de Internamento	66,7%	33,3%	100,0%
	2012	Count	20	14	34
		% within Ano de Internamento	58,8%	41,2%	100,0%
	2013	Count	34	6	40
		% within Ano de Internamento	85,0%	15,0%	100,0%
	2014	Count	29	4	33
		% within Ano de Internamento	87,9%	12,1%	100,0%
Total	Count	111	38	149	
	% within Ano de Internamento	74,5%	25,5%	100,0%	

## 6.4 Características dos Microrganismos

Em relação aos dados recolhidos sobre os microrganismos responsáveis pelos quadros sépticos dos doentes, foram construídos gráficos de barras (ver figuras 34, 35 e 36) e realizados testes de independência (tabela 10).

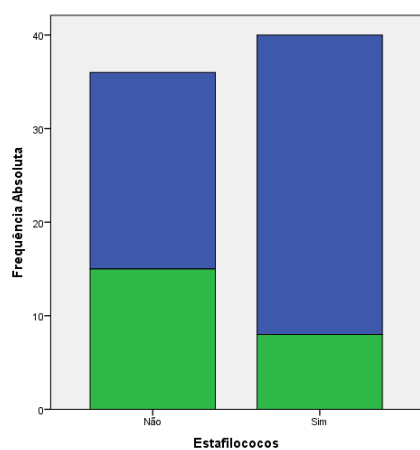


Figura 34. Óbito e estafilococo

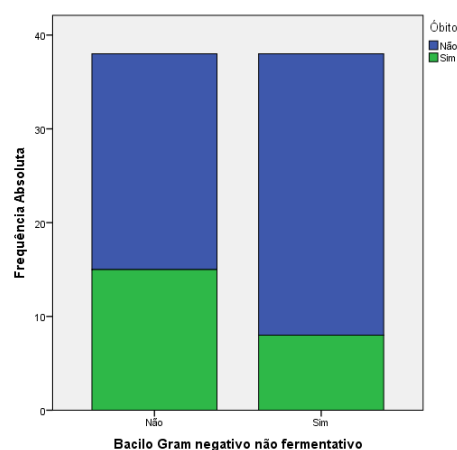


Figura 35. Óbito e bacilo Gram negativo

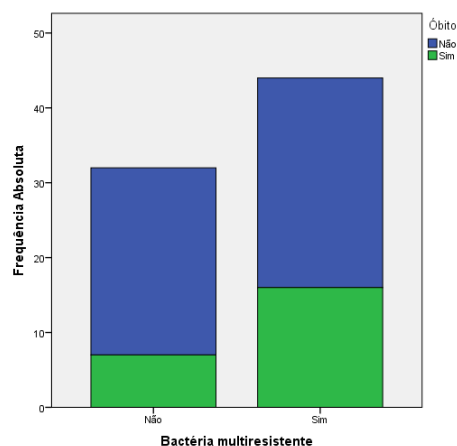


Figura 36. Óbito e bactéria multirresistente

Tabela 10. Óbito e tipo de bactéria

Bactéria	valor p	odds ratio	IC para odds ratio
Estafilococos	0,040	0,350	(0,125;0,970)
Bacilo Gram neg. não fermentativo	0,080	0,409	(0,148;1,129)
Multirresistente	0,175	2,041	(0,722;5,769)

Após análise da figura 34, podemos concluir que, no caso do estafilococo, o risco de mortalidade para os doentes infetados por essa bactéria é menor comparativamente com os outros microrganismos analisados, o que pode ser interpretado à luz de uma maior capacidade de resistência dos doentes numa fase inicial do seu internamento (uma vez que a infeção por estafilococos se dá geralmente na primeira ou segunda semana após as queimaduras) e/ou uma menor virulência relativa (não esquecendo ainda que muitas vezes a identificação de estafilococos nas hemoculturas poderá corresponder a uma mera colonização e não a uma infeção) e/ou a uma maior eficácia do tratamento antimicrobiano neste grupo.

Relativamente às bactérias multirresistentes, a figura 36 revela que a taxa de mortalidade é superior nos doentes infetados com este tipo de microrganismo (*odds ratio* 2,041). Curiosamente, o contrário acontece com o caso dos bacilos Gram negativos não fermentativos com o valor de *odds ratio* aproximadamente igual a 0,409. No entanto, o teste efetuado revela que estas diferenças não são estatisticamente significativas.

## 6.5 Dados das Hemoculturas

Relativamente aos doentes que efetuaram hemoculturas, obteve-se a figura 37. Embora os dados e o *odds ratio* igual a 1,912 (com IC (0,738;4,951)) apontem para uma maior taxa de mortalidade nos doentes com hemocultura positiva, tal dependência entre as variáveis não é significativa visto que o valor p do teste de independência é 0,178. De notar que muitos microrganismos não são detetados nas hemoculturas e que, mesmo quando estas são positivas, tal não garante que a bactéria ou fungo estejam de fato a prejudicar o doente, pois pode trata-se apenas de colonização transitória da corrente sanguínea. Daí que a consequente elevada taxa de falsos negativos e positivos possa ter sido responsável pelo resultado do teste.

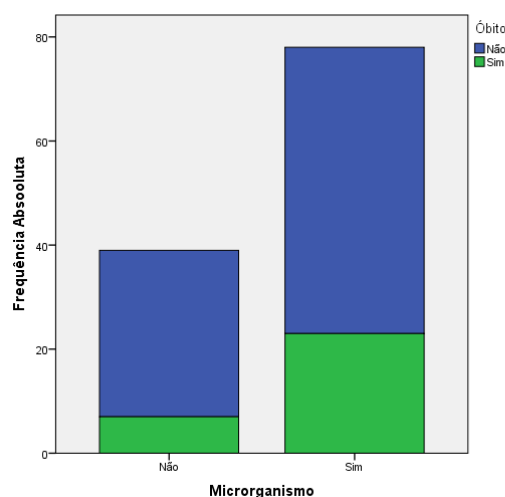


Figura 37. Óbito e microrganismo

Foi analisada também a relação entre o número de bactérias distintas detetadas e a variável óbito. Verifica-se que o teste de Mann-Whitney apresenta um valor p elevado, igual a 0,410, isto é, não são evidenciadas diferenças significativas quanto ao número de bactérias entre os doentes que faleceram e os restantes (figura 38). Esse resultado é reforçado pelo d de Cohen igual a 0,024.

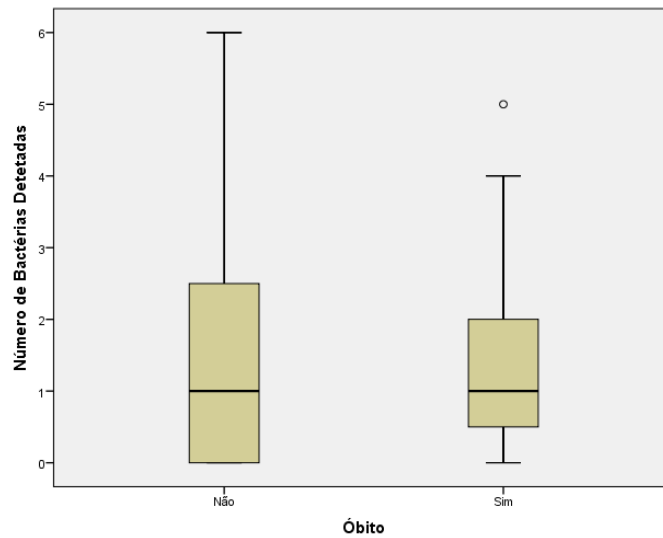


Figura 38. Óbito e número de bactérias detetadas

## 6.6 Suspeita de Sepsis

O valor p relativo ao teste de independência entre as variáveis suspeita de sepsis e óbito é 0,004; demonstrando que os doentes com suspeita de sepsis tiveram uma taxa de mortalidade superior. De notar que o *odds ratio* é igual a 4,174 (com IC (1,512;11,518)), ou seja, um doente em que se verificou suspeita de sepsis apresentou uma probabilidade de falecer cerca de 4 vezes maior. Na figura 39 são notórias as diferenças entre os doentes com suspeita de sepsis e os restantes.

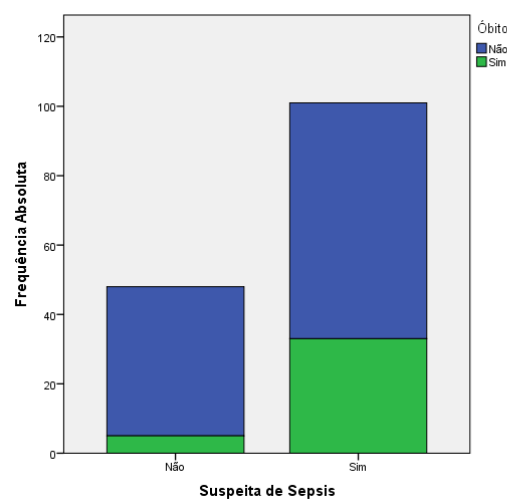


Figura 39. Óbito e suspeita de sepsis

Em relação ao número de dias em que houve suspeita de sepsis, verifica-se que quanto mais elevado for, maior será a taxa de mortalidade, como se pode observar através das caixas de bigodes comparativas presentes na figura 40, no valor p igual a 0,004 e d de Cohen 0,728.

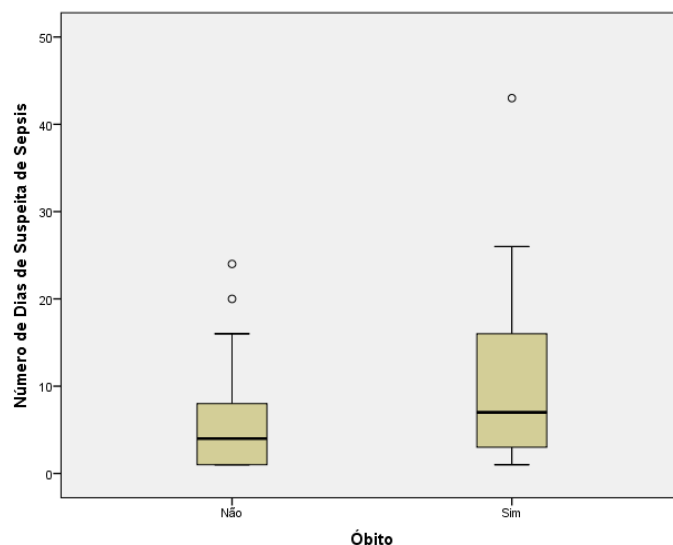


Figura 40. Óbito e número de dias com suspeita de sepsis

## 6.7 Dados dos Serviços Farmacêuticos

Demonstrou-se que o óbito não apresentou dependência significativa relativamente à administração de antibióticos (valor p 0,422), opostamente ao que sucede com os antifúngicos, onde o valor p é 0,020, ou seja a taxa de mortalidade é superior nos doentes a quem foram administrados antifúngicos. Os valores de *odds ratio* são respetivamente de 1,4 (com IC (0,615;3,188)) para antibióticos e de 2,41 (com IC (1,137;5,119)) para os antifúngicos.

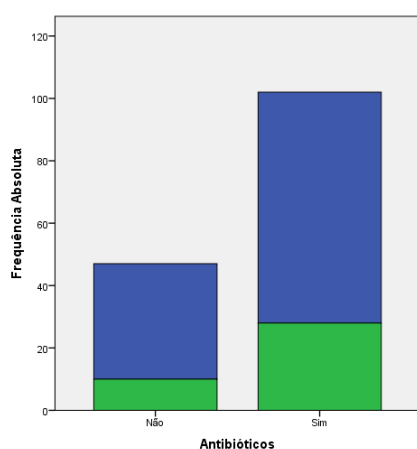


Figura 41. Óbito e antibióticos

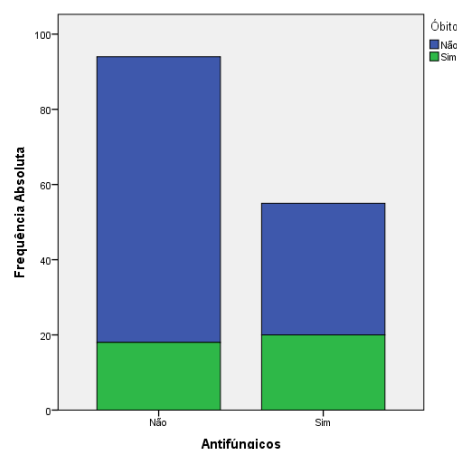


Figura 42. Óbito e antifúngicos

Na figura 42, observa-se uma proximidade maior para a percentagem de falecidos quando é administrado um agente antifúngico, opostamente ao que sucede com a administração de antibióticos (ver figura 41). A explicação para este comportamento dever-se-á muito provavelmente ao facto de a infeção fúngica sistémica surgir apenas em doentes com mau estado geral, com defesas bastante diminuídas, condições em que a taxa de mortalidade é necessariamente mais elevada.

## 6.8 Intervenções Cirúrgicas

Para a variável que identifica se um doente foi submetido a alguma intervenção cirúrgica, o valor  $p$  foi inferior a 0,001 e o *odds ratio* igual a 0,144 (com IC (0,062;0,337)), o que indica uma dependência forte entre as variáveis.

Muitos dos doentes com queimaduras graves e ABSI elevado acabam por falecer nos primeiros dias de internamento sem que haja hipótese de intervir cirurgicamente, o que pode explicar a elevada taxa de mortalidade dos doentes sem intervenção (figura 43).

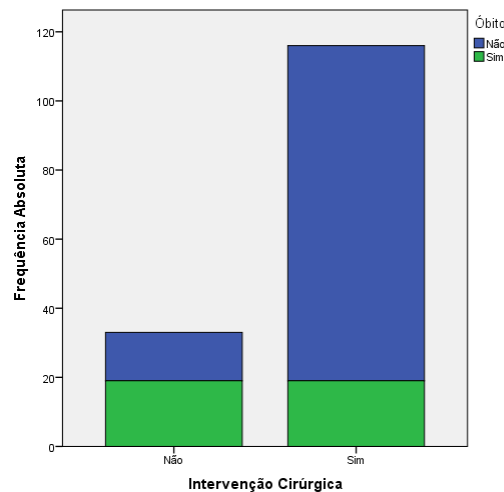


Figura 43. Óbito e intervenção cirúrgica

Para os indivíduos que foram sujeitos a pelo menos uma intervenção (116 doentes) concluiu-se que não existem diferenças significativas entre o número de intervenções dos doentes que faleceram relativamente aos restantes (valor  $p$  de 0,306). Mesmo assim as caixas de bigodes evidenciaram alguma variação (figura 44), e  $d$  de Cohen (igual a 0,252) que traduz um efeito fraco.

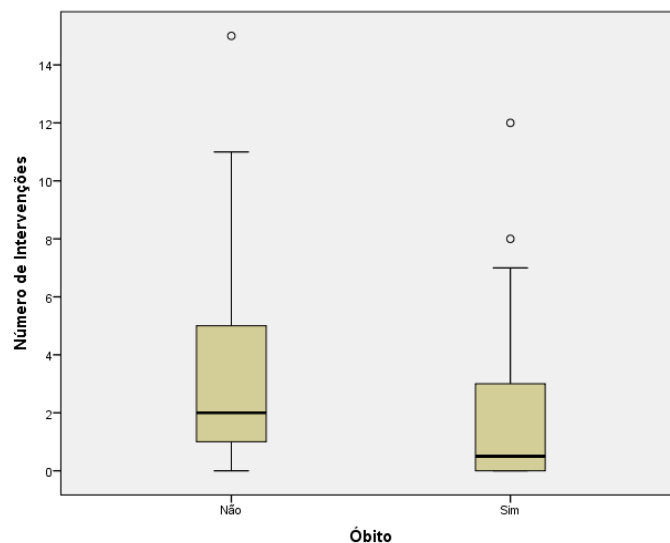


Figura 44. Óbito e Número de intervenções

## 6.9 Lesão Inalatória e Ventilação Mecânica

O mesmo teste de independência foi realizado para os doentes com e sem lesão inalatória. Os resultados foram muito claros, demonstrando que os doentes com lesão inalatória apresentavam uma taxa de mortalidade substancialmente mais elevada (valor  $p$  inferior a 0,001 e *odds ratio* 4,73 de IC (2,162;10,349)), como se pode observar na figura 45.

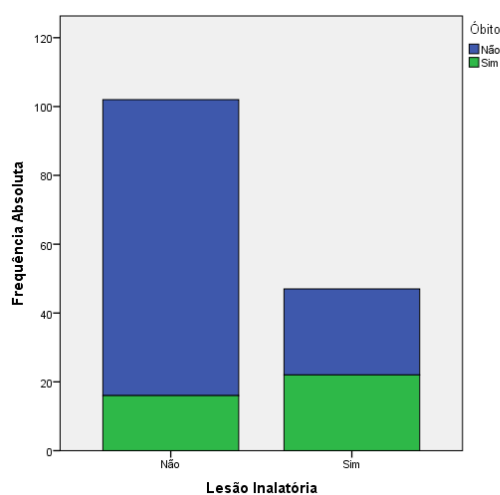


Figura 45. Óbito e lesão inalatória

Não se verificou, por outro lado, existência de diferença significativa no que diz respeito ao número de dias de ventilação (considerando apenas os doentes ventilados mecanicamente).

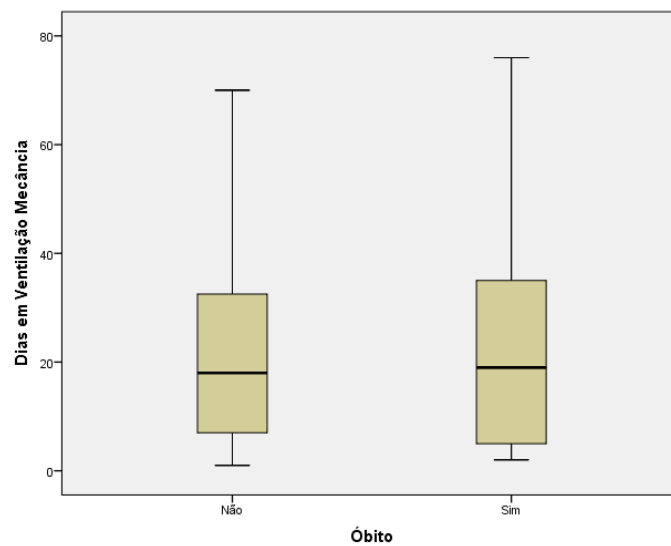


Figura 46. Óbito e dias de ventilação mecânica

O valor p do teste obtido foi elevado (0,857) e o d de Cohen igual a 0,049; é de notar que as caixas de bigodes têm forma muito semelhante (ver figura 46).

## 6.10 Biomarcadores

Como referido anteriormente, para cada doente, foram construídas novas variáveis com o máximo, mínimo, mediana e média dos registos dos dias de internamento para cada um dos 9 biomarcadores inicialmente escolhidos. Os registos obtidos foram comparados para os dois casos da variável óbito.

Nas tabelas 11 e 12 encontram-se os resultados obtidos.

Tabela 11. Óbito e PCT

Biomarcador	Nº Indivíduos	Parâmetro	Valor p	d de Cohen
PCT	144	Máximo	<0,001	0,511
		Mínimo	<0,001	0,742
		Mediana	<0,001	0,896
		Média	<0,001	0.971

Provou-se que doentes com maior o valor da PCT tiveram uma taxa de mortalidade mais elevada (com d de Cohen moderado a forte), como se pode verificar na figura 47.



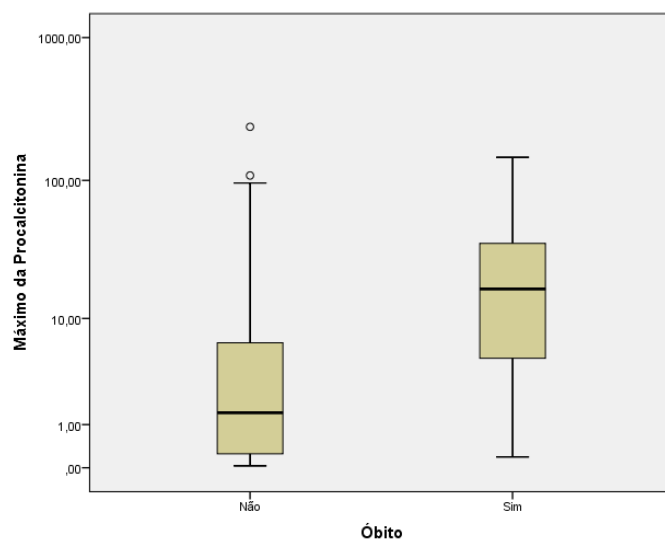


Figura 47. Óbito e máximo da PCT

Tabela 12. Óbito e restantes biomarcadores

Biomarcador	Nº Indivíduos	Parâmetro	Valor p	d de Cohen
Temperatura Axilar Máxima	147	Máximo	<0,001	-0,861
		Mínimo	<0,001	-1,221
		Mediana	0,01	-0,815
		Média	<0,001	-0,934
Lactato	84	Máximo	<0,001	0,862
		Mínimo	0,013	0,691
		Mediana	<0,001	0,880
		Média	<0,001	0,931
D-Dímeros	144	Máximo	<0,001	0,428
		Mínimo	0,002	0,669
		Mediana	<0,001	0,815
		Média	<0,001	0,924
Proteína C Reativa	87	Máximo	0,010	0,588
		Mínimo	0,157	0,584
		Mediana	0,011	0,640
		Média	0,007	0,719
Protrombinémia	144	Máximo	<0,001	-1,208
		Mínimo	<0,001	-0,840
		Mediana	<0,001	-1,148
		Média	<0,001	-1,195

Contagem Plaquetária	144	Máximo	<0,001	-1,466
		Mínimo	<0,001	-1,200
		Mediana	<0,001	-1,583
		Média	<0,001	-1,637
Contagem Leucocitária	144	Máximo	0,041	0,303
		Mínimo	0,509	0,020
		Mediana	0,098	0,483
		Média	0,063	0,486
Hemoglobina	144	Máximo	0,540	0,192
		Mínimo	0,053	0,128
		Mediana	0,451	0,155
		Média	0,554	0,200

Para a contagem leucocitária e para a hemoglobina, não se verificou a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, opostamente aos outros biomarcadores. O grupo correspondente aos doentes onde ocorreu o óbito apresentou valores mais elevados para a PCT, proteína C reativa, d-dímeros e lactato, e mais reduzidos para a contagem plaquetária, protrombinémia e temperatura axilar máxima.

O resultado obtido no caso da temperatura axilar deve-se provavelmente ao fato de nos últimos dias de internamento a temperatura corporal dos doentes que faleceram ter tendência para descer na sequência de falência multiorgânica. Na figura 48, também se pode observar uma maior dispersão dos valores para o caso dos doentes que falecidos.

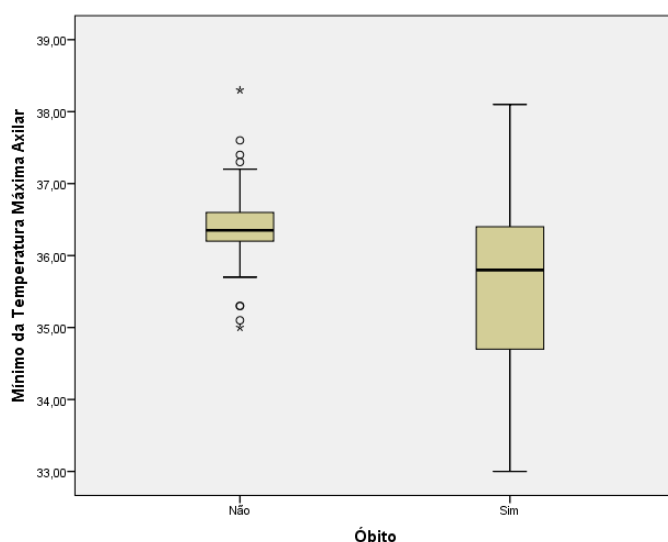


Figura 48. Óbito e mínimo da temperatura axilar

### 6.11 Mortalidade com Curva ROC

À semelhança do estudo feito em (Kim HS, 2012) procurou-se obter uma curva ROC considerando como variável estado óbito, e, como variável classificadora, a mediana da PCT.

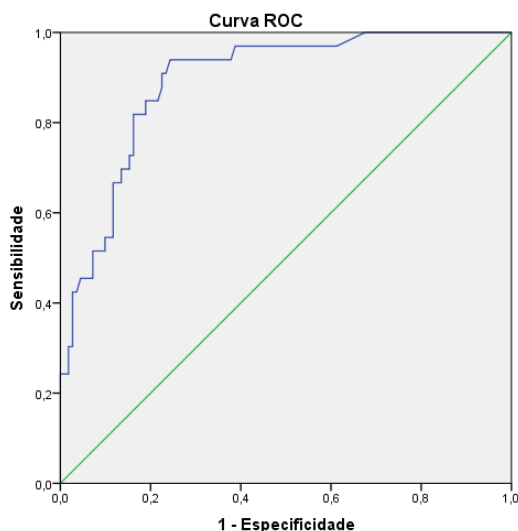


Figura 49. Curva ROC para óbito

A área abaixo da curva ROC (ver figura 49) é igual a 0,892 (com IC (0,835;0,949)), sendo o valor máximo do índice de Yoden igual a 0,70, correspondendo a uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 76%, atingido para um valor de corte de 0,4125 da mediana da PCT.

Para melhor testar esta percentagem, foi construída uma variável dicotômica que separa os doentes com valores da mediana da PCT superiores a 0,4125 dos restantes. O teste de qui-quadrado de independência entre as duas variáveis (óbito e variável dicotômica criada) tem valor p inferior a 0,001, indicando uma dependência entre as características. O *odds ratio* verificado neste estudo é igual a 48,222 (com IC (10,822;214,869)); o que significa que os doentes cuja mediana da PCT ultrapassa o valor indicado tiveram 48 vezes mais probabilidade de falecer durante o internamento.



## 7 Procalcitonina

Foi ainda levado a cabo um estudo sobre a relação entre a PCT e outras variáveis da amostra, tal como o desenvolvido para a variável óbito.

### 7.1 Biomarcadores

Com a reestruturação da amostra é possível realizar uma comparação entre os parâmetros que são inseridos diariamente, nomeadamente os biomarcadores. Tendo em conta que o objetivo fundamental deste estudo é avaliar a PCT como biomarcador de infeção nos doentes queimados, parece adequado verificar se existe alguma correlação com os restantes biomarcadores. Para esse efeito, é realizado o cálculo do coeficiente de Spearman (tabela 13).

*Tabela 13. PCT e restantes biomarcadores*

<b>PCT vs</b>	<b>Nº Observações</b>	<b>valor p</b>	<b>Spearman</b>
<i>Temp. Axilar Máx.</i>	3350	0,001	0,056
<i>Lactato</i>	805	<0,001	0,321
<i>D-Dímeros</i>	2920	<0,001	0,345
<i>Proteína C Reativa</i>	483	<0,001	0,434
<i>Protrombinémia</i>	3240	<0,001	-0,418
<i>Cont. Leucocitária</i>	3339	<0,001	0,188
<i>Cont. Plaquetária</i>	3396	<0,001	-0,403
<i>Hemoglobina</i>	3339	<0,001	-0,155

É de notar que o número de observações para o lactato e para a proteína C reativa é bastante inferior aos outros biomarcadores devido a um escasso número de registos diários.

Pelos valores do índice de Spearman pode-se observar com clareza que a PCT é um biomarcador que estatisticamente não revela dependência forte com os demais biomarcadores (embora com valores p inferiores a 0,001), apresentando ter um potencial discriminativo extra no diagnóstico de sepsis. Para o comprovar, procedeu-se à construção de um modelo de regressão logística.

### 7.2 Modelo de Regressão Logística para Suspeita de Sepsis

No estudo dos processos dos doentes da UQ, foi pesquisada a eventual presença de quadros sépticos de acordo com os parâmetros indicados pela ABA, possibilitando a obtenção de uma variável dicotómica com o registo diário da suspeita de sepsis.

Para esclarecimento da validade dos diferentes biomarcadores para o diagnóstico de sepsis, foi aplicado o método de regressão logística. Como variável dependente relativa foi usada a suspeita de sepsis, e como variáveis independentes as observações diárias dos biomarcadores PCT, hemoglobina, d-dímeros e protrombinémia. Excluimos deste estudo a temperatura axilar máxima, bem como as contagens plaquetária e leucocitária visto que estas, por definição, são utilizadas na identificação da presença de sepsis. Também se retiraram as observações do lactato e proteína C reativa tendo em conta o escasso número de registos encontrados nos processos clínicos.

Foi aplicada a regressão logística e, pelo teste de Omnibus concluiu-se que a aplicação deste modelo tem significado. Na tabela 14, apresentam-se as estimativas dos coeficientes da regressão assim como o valor p do teste associado a cada um dos coeficientes.

Ainda na mesma tabela podemos confirmar o significado do modelo, verificando-se que todas as variáveis são significativas (com valores p próximos de 0). Também podemos observar que por cada aumento de uma unidade do valor da PCT, o risco de o doente estar com suspeita de sepsis aumenta 1,3%. Por cada diminuição de uma unidade do valor na protrombinémia, o risco de existir suspeita de sepsis diminui 3,7%. Todas as estimativas dos coeficientes são positivas, com exceção da protrombinémia, o que está em concordância com o seu comportamento na presença de infeção.

*Tabela 14. Coeficientes do modelo de regressão logística*

Biomarcador	Coeficiente	valor p	Estimativa do odds ratio
Hemoglobina	0,101	<0,001	1,106
Protrombinémia	-0,038	<0,001	0,963
D-Dímeros	0,095	<0,001	1,099
PCT	0,013	0,001	1,013

Na tabela 15 apresentam-se os resultados relativos à capacidade de acerto do modelo, com uma taxa de acerto de 80% (em comparação com o observado).

*Tabela 15. Modelo de regressão logística para suspeita de sepsis*

Classification Table <sup>a</sup>					
Observed			Predicted		Percentage Correct
			Suspeita de Sepsis Não	Sim	
Step 1	Suspeita de Sepsis	Não	2252	31	98,6
		Sim	535	32	5,6
Overall Percentage					80,1

a. The cut value is ,500

O valor do quadrado de R foi igual a 0,062 para Cox e Snell e a 0,098 para Nagelkerke o que significa que o modelo tem ajustamento muito baixo.

### 7.3 Curvas ROC para Suspeita de Sepsis

Foram construídas curvas ROC para avaliar e comparar a capacidade de diagnóstico de suspeita de sepsis das observações diárias da hemoglobina, protrombinemia, D-Dímeros e PCT (figura 50).

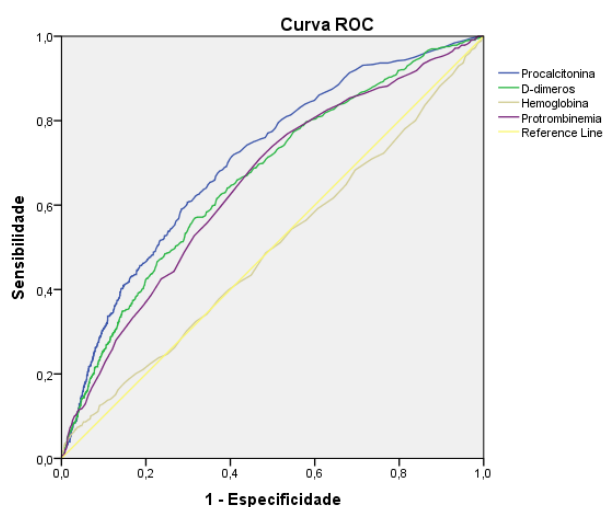


Figura 50. Curva de ROC para sepsis

Tabela 16. Curva ROC para suspeita de sepsis

Biomarcador	Área	IC para área	valor p
PCT	0,707	(0,683;0,730)	<0,001
Protrombinemia	0,650	(0,625;0,675)	<0,001
D-Dímeros	0,665	(0,641;0,690)	<0,001
Hemoglobina	0,496	(0,468;0,523)	0,763

Como se pode verificar na tabela 16, a hemoglobina não se revelou como um biomarcador adequado para o diagnóstico de sepsis (valor p igual a 0,763), enquanto a PCT foi o biomarcador que abrangeu uma maior área acima da diagonal (com IC acima dos restantes com exceção para os d-dímeros).

Para uma especificidade de 75% o valor de corte obtido para a PCT é de 0,965, com uma sensibilidade 53% e um índice de Yoden de 0,28.

O valor máximo do índice de Yoden é 0,312 correspondente ao valor 0,465 da PCT, com uma sensibilidade 72% e uma especificidade de 59%.

Os baixos valores da área acima da curva, da sensibilidade e do índice de Yoden podem ser devido ao fato de em vários momentos do internamento do doente não existir informação suficiente para se poder averiguar (ou confirmar) o quadro de sepsis. Nem sempre existem registos diários dos biomarcadores indicados pela ABA, sendo, no entanto, incontornável um melhor comportamento da PCT em comparação com os restantes indicadores.

#### 7.4 Intervenções Cirúrgicas

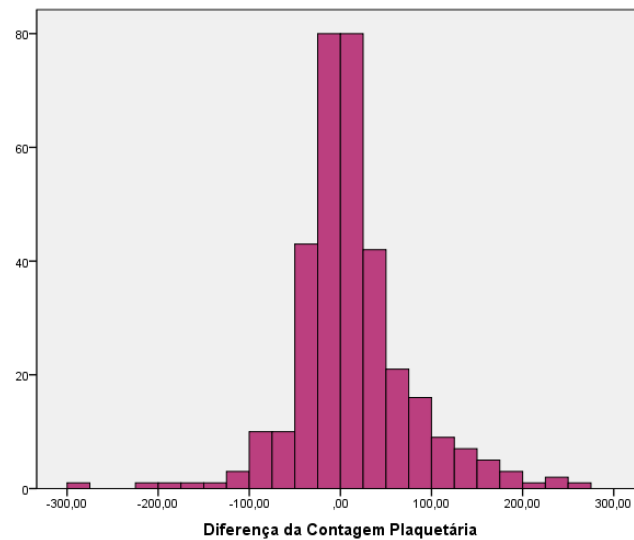
Pretendeu-se também averiguar a existência de eventuais alterações estatisticamente significativas nos valores da PCT e nos valores dos restantes biomarcadores registados antes e depois da intervenção cirúrgica. Para esse fim, foram analisados todos os valores dos biomarcadores no dia da intervenção (ou seja antes da intervenção ser realizada) e no dia seguinte. O número total de intervenções registadas na amostra foi de 428. O primeiro valor p apresentado na tabela 17 é referente ao teste de Wilcoxon e o segundo ao teste de sinais.

*Tabela 17. Biomarcadores e Intervenções cirúrgicas*

<b>Biomarcador</b>	<b>Número de elementos</b>	<b>Mediana no dia da intervenção</b>	<b>Mediana no dia seguinte</b>	<b>valores p</b>	<b>d de Cohen</b>
PCT	270	0,41	0,56	<0,001/<0,001	0,050
Temp. Axilar Máx.	412	37,6	37,7	0,275/0,542	0,023
Lactato	41	1,44	1,535	0,052/0,268	0,348
D-Dímeros	223	1,64	1,4	<0,001/0,002	-0,168
Proteína C Reativa	10	14,57	12,96	0,721/0,754	-0,294
Protrombinémia	315	69	67	<0,001/<0,001	-0,272
Cont. Leucocitária	338	13,9	12,55	<0,001/<0,001	-0,259
Cont. Plaquetária	338	314	300	0,002/0,1	-0,193
Hemoglobina	338	10,9	10,2	<0,001/<0,001	-0,447

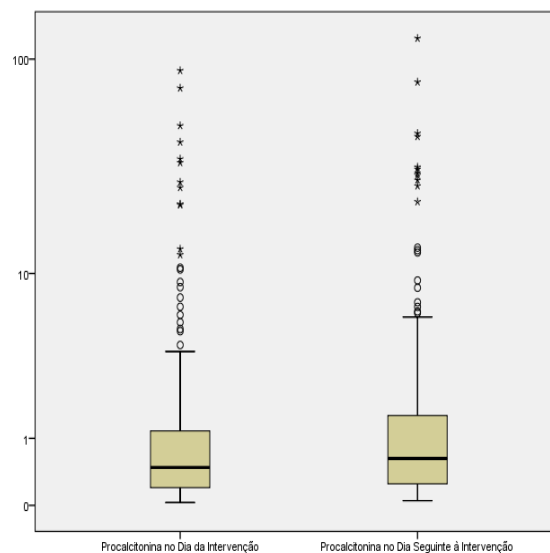
Embora o teste de sinais para a contagem plaquetária conduza a uma resposta distinta, optou-se pelo teste de Wilcoxon, tendo em conta que a variável que representa as diferenças dos valores registados não aparenta uma assimetria considerável como se pode verificar na figura 51.





*Figura 51. Diferença da Contagem Plaquetária*

Quando o doente é submetido a uma intervenção cirúrgica é provável que a PCT sofra um incremento do seu valor, devido à maior ou menor reação inflamatória provocada nos tecidos pela agressão operatória. Na figura 52, apresentam-se as caixas de bigodes comparativas mostrando que a PCT após a intervenção assumiu valores mais elevados do que antes da intervenção. O coeficiente d de Cohen da PCT para as variáveis agrupadas é 0,050 traduzindo um efeito muito fraco da intervenção sobre o comportamento da PCT. Este índice é o menor de todos os biomarcadores em valor absoluto com exceção da temperatura axilar máxima.



*Figura 52. PCT antes e depois da intervenção*

## 7.5 Primeiros Dias de Internamento

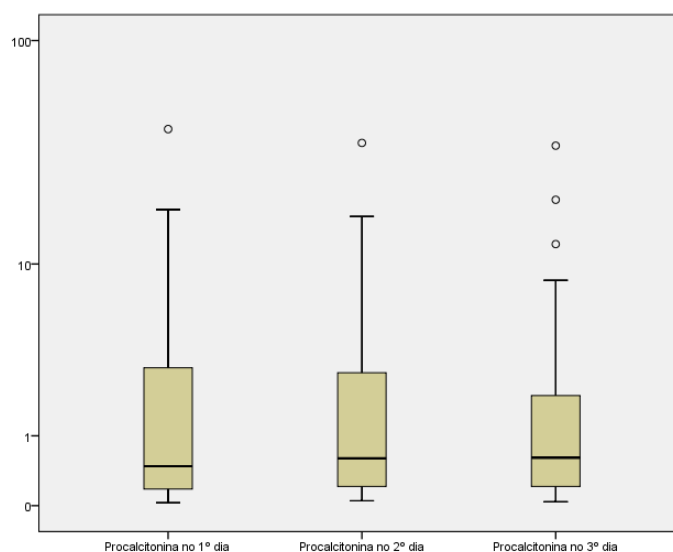
Tendo em vista estudar o comportamento da PCT e dos outros biomarcadores nos primeiros dias de internamento, para despiste de um eventual aumento devido à reação inflamatória na fase aguda das queimaduras, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman, para avaliar a sua evolução nos primeiros três dias de internamento (ver tabela 18 com a mediana dos biomarcadores).

*Tabela 18. Biomarcadores nos primeiros dias de internamento*

Biomarcadores	Nº Elem.	Dia 1	Dia 2	Dia 3	valor p	f de Cohen
PCT	73	0,48	0,60	0,61	0,080	0,084
Temp. Axilar Máx.	141	37,1	37,4	37,5	0,083	0,234
Lactato	17	2,06	1,4	1,5	0,161	0,237
D-Dímeros	57	1,35	1,20	1,23	0,199	0,146
Proteína C Reativa	0					
Protrombinémia	85	66	70	72	0,091	0,320
Cont. Leucocitária	99	14	10,7	9,2	<0,001	0,711
Cont. Plaquetária	99	168	147	130	<0,001	0,614
Hemoglobina	99	14,8	12,8	11,5	<0,001	1,135

Os valores das medianas da PCT obtidos em cada um dos três primeiros dias de internamento não exibiram diferenças estatisticamente significativas (tabela 18) sendo necessário, todavia, referir que parte dos doentes internados na UQ do CHUC correspondiam a transferências de outros hospitais, o que significa que, nesses doentes, os primeiros registos dos biomarcadores não são os obtidos logo após a queimadura.

Para descrever o comportamento da PCT durante os primeiros de internamento usámos caixas de bigodes, onde se observa que as medianas assumiram valores muito próximos (ver figura 53).



*Figura 53. PCT nos primeiros dias de internamento*

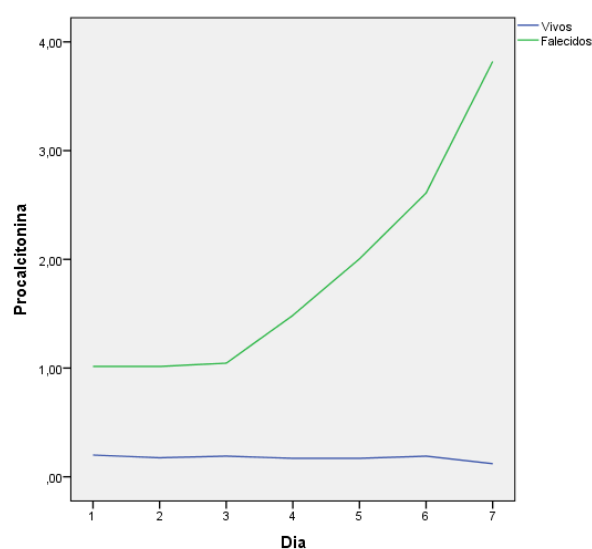
## 7.6 Últimos Dias de Internamento

Foi efetuada uma pesquisa sobre eventuais diferenças nos últimos 7 registos de PCT entre os doentes que sobreviveram ao internamento em comparação com os que faleceram (tabela 19).

*Tabela 19. PCT nos últimos dias de internamento*

Data	Mediana dos vivos	Nº de indivíduos	Mediana falecidos	Nº de indivíduos	valor p	d de Cohen
6 dias antes	0,200	67	1,015	20	<0,001	0,059
5 dias antes	0,175	72	1,015	22	<0,001	0,056
4 dias antes	0,190	73	1,045	24	<0,001	0,006
3 dias antes	0,170	64	1,485	26	<0,001	0,347
2 dias antes	0,170	69	2,005	24	<0,001	0,764
1 dia antes	0,190	76	2,610	27	<0,001	0,798
Último dia de internamento	0,120	111	3,820	33	<0,001	0,882

Em todos os casos, foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas para os valores da PCT nos últimos dias de internamento com um notório aumento do índice d de Cohen à medida que o internamento se aproximava do último dia. Na figura 54, pode-se observar a evolução das medianas nos últimos dias de internamento para os falecidos e para os restantes doentes. Nas figuras 55 e 56, estão representadas as caixas de bigodes para a PCT nos últimos dias de internamento para os doentes sobreviventes e falecidos (respetivamente) com uma maior variabilidade e amplitude no segundo caso.



*Figura 54. PCT nos últimos dias agrupada por óbito*

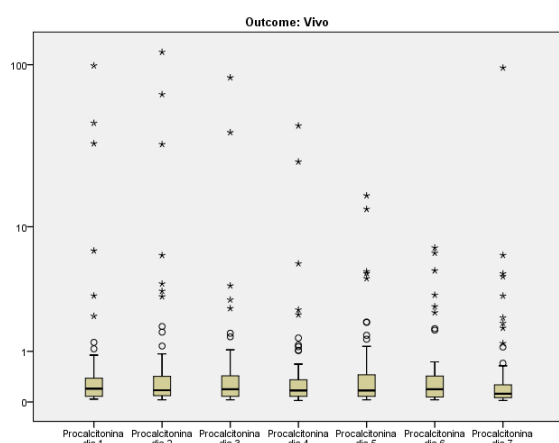


Figura 55. PCT nos últimos dias para doentes vivos

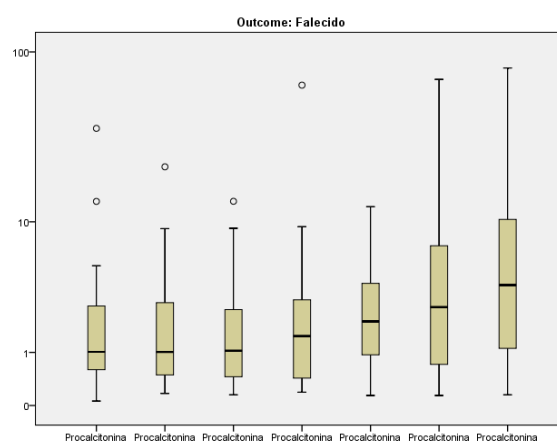


Figura 56. PCT nos últimos dias para doentes falecidos

## 7.7 Antes e Depois da Terapêutica Antimicrobiana

Para averiguar qual a evolução da PCT durante os períodos de tempo em que houve suspeita de infeção por parte da equipa médica, foram avaliados os valores respeitantes aos três primeiros dias após o início da administração de antibióticos ou antifúngicos, desde que precedidos por pelo menos três dias sem qualquer medicação desse tipo. Não foram consideradas para esta análise as administrações isoladas, isto é, aquelas situações em que o doente fez apenas um dia de medicação (e nos dias seguintes não), o que, na maioria parte das vezes correspondeu à profilaxia antibiótica pré-operatória com dose única, constante do protocolo de terapêutica antimicrobiana em vigor na UQ. Tendo em conta estas especificidades da escolha, foram registados 29 momentos. É elaborado um teste não paramétrico de Friedman, para averiguar se existiriam diferenças significativas nos valores da PCT durante um período de 7 dias correspondente aos 3 dias antes do doente tomar o agente antimicrobiano (antibiótico ou antifúngico), ao dia em que foi feita a primeira administração e aos 3 dias seguintes (tabela 20).

Tabela 20. PCT antes e depois da medicação

PCT	Valores
Tamanho da amostra	29
Mediana 3 dias antes da medicação	0,45
Mediana 2 dias antes da medicação	0,54
Mediana 1 dia antes da medicação	0,72
Mediana no 1º dia de medicação	1,78
Mediana no 2º dia de medicação	2,36
Mediana no 3º dia de medicação	1,09
Mediana no 4º dia de medicação	2,01
valor p	<0,001
f de Cohen	0,299

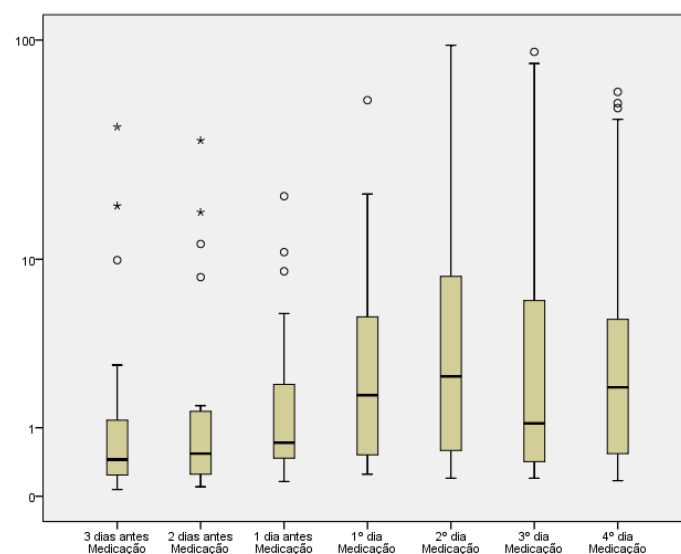


Figura 57. PCT antes e depois da medicação

Na figura 57, apresentam-se as caixas de bigodes comparativas e da sua análise é evidente que existem diferenças nos valores obtidos para a PCT antes e depois de tomar o agente antimicrobiano. Tendo em conta que a amostra possui uma variável que distingue os doentes com e sem suspeita de sepsis, o teste de Friedman é repetido para cada uma dessas duas situações.

Tabela 21. PCT antes e depois da medicação por suspeita de sepsis

PCT	Sem Suspeita	Com Suspeita
Tamanho da amostra	10	19
Mediana 3 dias antes da medicação	0,505	0,41
Mediana 2 dias antes da medicação	0,375	0,74
Mediana 1 dia antes da medicação	0,495	1,15
Mediana no 1º dia de medicação	1,12	3,80
Mediana no 2º dia de medicação	1,09	6,22
Mediana no 3º dia de medicação	0,665	4,04
Mediana no 4º dia de medicação	0,6	2,94
valor p	0,006	0,022
f de Cohen	0,854	0,320

Em ambas as situações, e tendo em conta os valores p registados na tabela 21, os resultados obtidos revelam diferenças significativas para os valores da PCT, sendo estas mais acentuadas nos casos de suspeita de sepsis, onde os valores da mediana da PCT são claramente superiores. Por outro lado, observa-se uma maior força de efeito para o caso da ausência de suspeita de sepsis.

Na figura 58, pode-se observar a evolução da mediana da PCT nos dois casos, com e sem suspeita de sepsis.

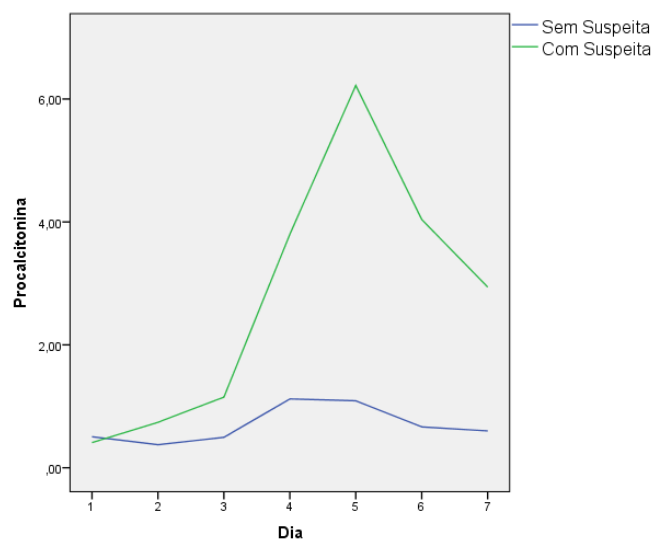


Figura 58. PCT antes e depois da medicação por suspeita de sepsis

O teste de Friedman foi também efetuado para os restantes biomarcadores, à exceção da proteína C reativa e do lactato, para os quais não existiam dados suficientes.

Tabela 22. Biomarcadores antes e depois da medicação

Mediana	N	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	valor p	f de Cohen
Temp. Axi. Máx.	43	37,7	38,1	37,9	38,1	37,8	37,7	37,7	0,156	0,160
D-Dímeros	14	1,39	1,24	1,49	1,97	2,085	2,495	1,945	<0,001	0,289
Protrombinémia	30	70	72,5	71,5	67	67,5	67	69	0,254	0,163
Cont. Leucocit.	36	11,35	11,5	9,4	9,8	10,5	12,05	12,05	0,005	0,252
Cont. Plaquet.	36	169	152	144	156,5	175	205,5	210,5	<0,001	0,376
Hemoglobina	36	11,3	10,8	10,65	10,5	10,7	10,45	10,5	0,086	0,375

Os resultados obtidos (tabela 22) permitem concluir que em relação à temperatura axilar máxima, à protrombinémia e à hemoglobina não existiram diferenças significativas para o comportamento durante esses 7 dias. No entanto, em relação à contagem leucocitária, à contagem plaquetária e aos D-dímeros, as diferenças ao longo do tempo de estudo foram significativas.

## 7.8 Características Base

Foi feita uma análise para verificar se existiriam diferenças entre os valores do máximo, mínimo, mediana e média da PCT durante o internamento agrupadas por género. Para avaliar a significância estatística das diferenças entre os dois géneros foi usado o teste de Mann-Whitney (tabela 23).

Tabela 23. PCT e género

PCT	Mediana dos homens	Mediana das mulheres	valor p	d de Cohen
Máximo	4,145	1,555	0,043	0,170
Mínimo	0,10	0,070	0,123	0,037
Mediana	0,345	0,235	0,086	0,019
Média	0,7233	0,4389	0,069	0,056

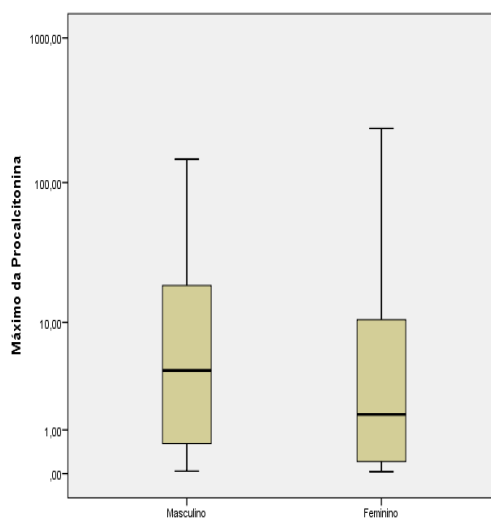


Figura 59. PCT por género

Com exceção do máximo da PCT (figura 59), o teste demonstrou uma independência entre os valores da PCT relativamente ao género. Note-se, porém, que caso se tivesse considerado um nível de significância 10%, haveria também diferenças significativas para a mediana e para a média da PCT (embora os valores de d de Cohen revelem forças de efeito fracas).

Foram também pesquisadas eventuais diferenças relativamente às curvas ROC e valores de corte para os diversos biomarcadores considerados, separando-se a amostra de acordo com o género (figuras 60 e 61).

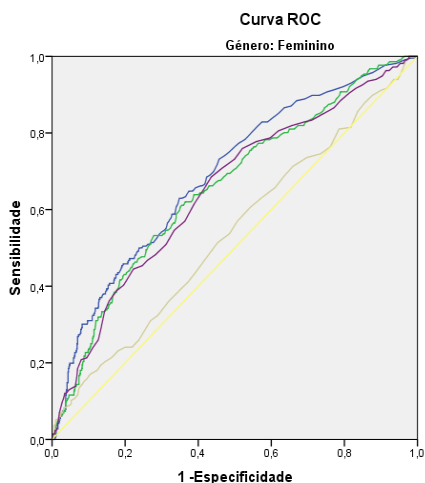


Figura 60. Curva ROC para homens

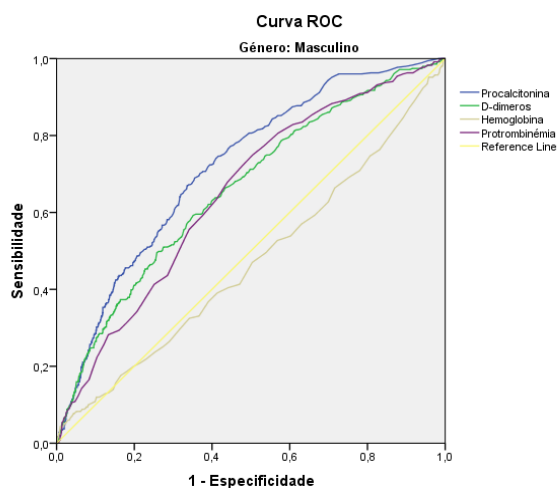


Figura 61. Curva ROC para mulheres

*Tabela 24. Curva ROC para suspeita de sepsis por género*

Biomarcador	Área Homens	Área mulheres	IC Homens	IC mulheres	valor p homens	valor p mulheres
PCT	0,717	0,689	(0,689;0,746)	(0,649;0,728)	<0,001	<0,001
Protrombinémia	0,649	0,651	(0,618;0,680)	(0,609;0,693)	<0,001	<0,001
D-Dímeros	0,661	0,657	(0,629;0,693)	(0,616;0,699)	<0,001	<0,001
Hemoglobina	0,470	0,537	(0,435;0,505)	(0,493;0,582)	0,080	0,091

Como seria previsível, verifica-se que a curva ROC relativa à PCT tem a maior área acima da diagonal (tabela 24) com uma ligeira diferença entre homens e mulheres. Na tabela 25, são transcritos os valores obtidos para a sensibilidade, o valor de corte e o índice de Yoden da PCT para uma especificidade de 75%. Observou-se um valor de corte superior para os homens.

*Tabela 25. Valor de corte por género para 75% de especificidade*

Género	Especificidade	Sensibilidade	Valor de corte	Yoden
Masculino	75%	52%	1,135	0,27
Feminino	75%	50%	0,745	0,25

A tabela 26 apresenta os valores obtidos para a especificidade, a sensibilidade e o valor de corte, considerando-se o valor máximo possível para o índice de Yoden (novamente com valor de corte superior para homens).

*Tabela 26. Valor de corte por género para máximo do índice Yoden*

Género	Especificidade	Sensibilidade	Valor de corte	Yoden Máximo
Masculino	65%	69%	0,685	0,34
Feminino	66%	63%	0,465	0,28

Foi pesquisada ainda a eventual existência de associação entre os valores da PCT e a idade do doente. Na tabela 27, podemos ver que a correlação é fraca (coeficientes de Spearman abaixo de 0,4) e com valores p abaixo de 0,05.

*Tabela 27. PCT e idade do doente*

PCT	valor p	Spearman
Máximo	0,015	0,202
Mínimo	<0,001	0,393
Mediana	<0,001	0,347
Média	0,002	0,257



## 7.9 Lesão Inalatória e Ventilação Mecânica

Foram pesquisadas diferenças dos valores da PCT face à presença de lesão inalatória, por comparação com os doentes não afetados por ela (tabela 28).

Tabela 28. PCT e ventilação mecânica

PCT	Mediana para doentes com lesão inalatória	Mediana para doentes sem lesão inalatória	valor p	d de Cohen
Máximo	16,595	0,86	<0,001	0,852
Mínimo	0,195	0,08	<0,001	0,474
Mediana	0,745	0,2	<0,001	0,601
Média	2,6302	0,3183	<0,001	0,888

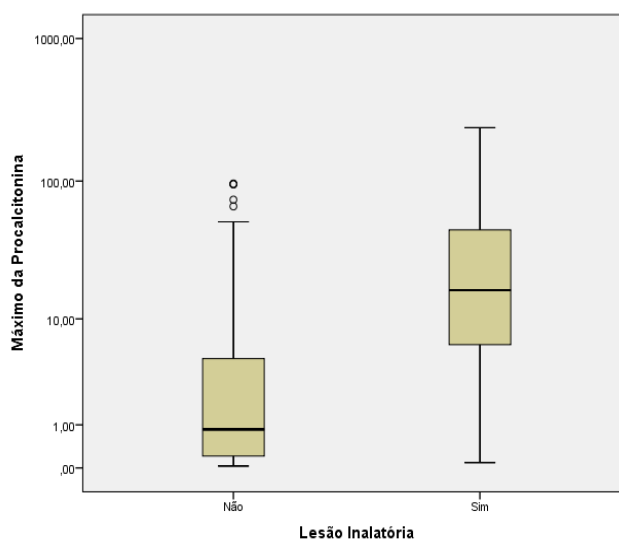


Figura 62. PCT com e sem lesão inalatória

Os resultados obtidos não deixaram dúvidas quanto à influência que a lesão inalatória exerceu na PCT, tendo-se verificado que todos os parâmetros analisados sofreram um aumento com alguns d de Cohen acima do 0,8. Na figura 62 podem-se observar as diferenças nas caixas de bigodes para o máximo da PCT nos doentes com e sem lesão inalatória.

Foram também avaliadas as curvas ROC para a PCT e outros biomarcadores relativamente à suspeita de sepsis, separando-se a amostra de acordo com a existência, ou não, de lesão inalatória (figuras 63 e 64).

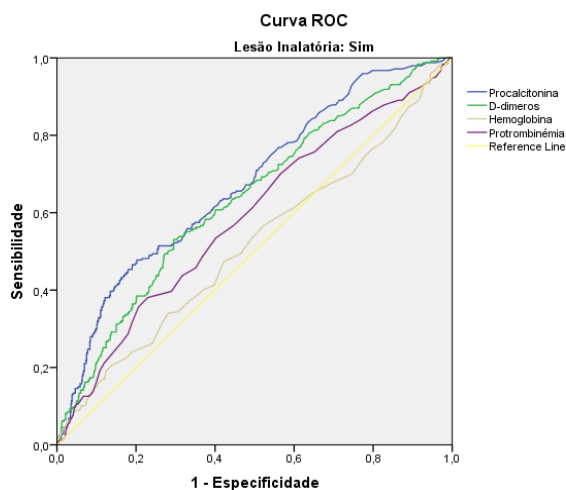


Figura 63. Curva ROC com lesão inalatória

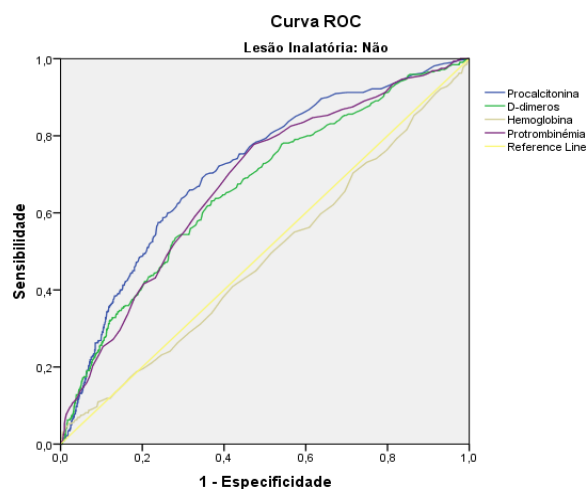


Figura 64. Curva ROC sem lesão inalatória

Tabela 29. Curva ROC para suspeita de sepsis por lesão inalatória

Biomarcador	Área com lesão inalatória	Área sem lesão inalatória	IC com lesão inalatória	IC sem lesão inalatória	valor p com lesão	valor p sem lesão
PCT	0,674	0,714	(0,636;0,713)	(0,683;0,744)	<0,001	<0,001
Protrombinémia	0,587	0,678	(0,545;0,629)	(0,647;0,710)	<0,001	<0,001
D-Dímeros	0,636	0,664	(0,596;0,676)	(0,631;0,697)	<0,001	<0,001
Hemoglobina	0,516	0,483	(0,473;0,560)	(0,448;0,0519)	0,445	0,347

É visível na tabela 29 que a PCT apresentou a maior área acima da diagonal, sendo que, nalguns casos os IC não se intersejam (por exemplo IC da PCT em comparação com o IC da protrombinémia para o caso com lesão inalatória).

Na tabela 30, podem ser observados os valores obtidos para a sensibilidade, o valor de corte e o índice de Yoden da PCT para uma especificidade de 75%, com e sem lesão inalatória.

Tabela 30. Valor de corte por lesão inalatória com 75 % de especificidade

Lesão inalatória	Especificidade	Sensibilidade	Valor de corte	Yoden
Sim	75%	49%	1,53	0,24
Não	75%	58%	0,765	0,33

A tabela 31 apresenta os valores obtidos para a especificidade, a sensibilidade e o valor de corte, considerando-se o máximo possível para o índice de Yoden.

*Tabela 31. Valor de corte por lesão inalatória com máximo do índice de Yoden*

<b>Lesão inalatória</b>	<b>Especificidade</b>	<b>Sensibilidade</b>	<b>Valor de corte</b>	<b>Yoden Máximo</b>
<i>Sim</i>	80%	48%	1,965	0,28
<i>Não</i>	65%	70%	0,47	0,35

Os valores de corte obtidos nas tabelas 30 e 31 são claramente superiores para o caso da presença de lesão inalatória.

Procurou-se ainda determinar se existiria alguma correlação entre o número de dias em que os doentes estiveram sob ventilação mecânica e os valores da PCT. Apenas foram analisados 62 doentes, correspondendo a todos os que passam pelo menos um dia nessa condição (tabela 32).

*Tabela 32. PCT e dias de ventilação mecânica*

<b>PCT</b>	<b>valor p</b>	<b>Spearman</b>
<i>Máximo</i>	<0,001	0,572
<i>Mínimo</i>	0,759	0,040
<i>Mediana</i>	0,052	0,250
<i>Média</i>	0,003	0,369

Apenas o máximo da PCT evidenciou uma correlação média com valor p próximo de 0. Para a média o valor p também foi reduzido embora o índice de Spearman obtido fosse mais baixo.

## 7.10 Lesão Inalatória e Género

Uma vez que os resultados dos exames anteriores confirmaram a existência de valores de corte para a PCT distintos de acordo com o género e com a existência de lesão inalatória, foi considerado relevante determinar os valores de corte encontrados de acordo com esses fatores. Observem-se as curvas ROC das figuras 65, 66, 67 e 68 e respectivas áreas na tabela 33.

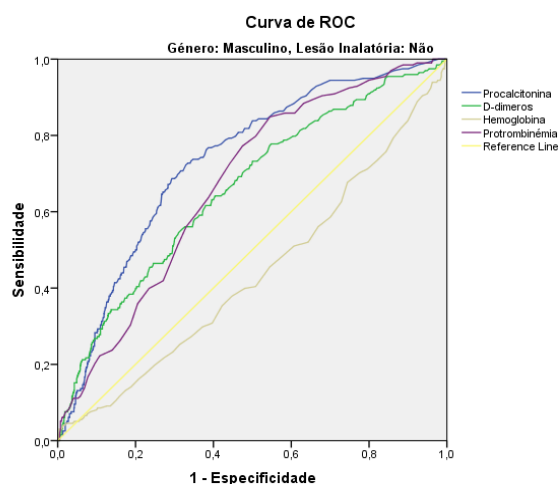


Figura 65. Curva ROC para homens sem lesão

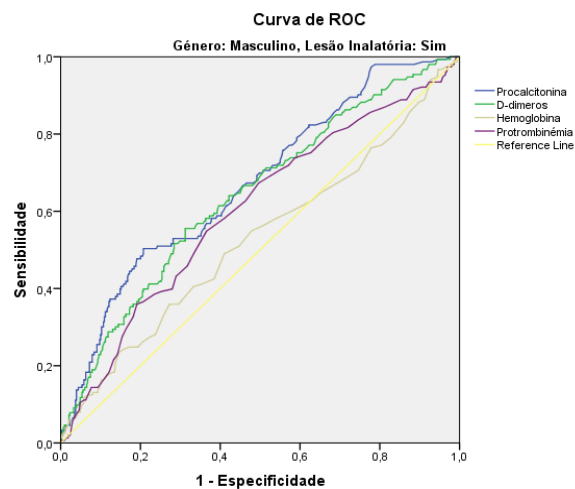


Figura 66. Curva ROC para homens com lesão

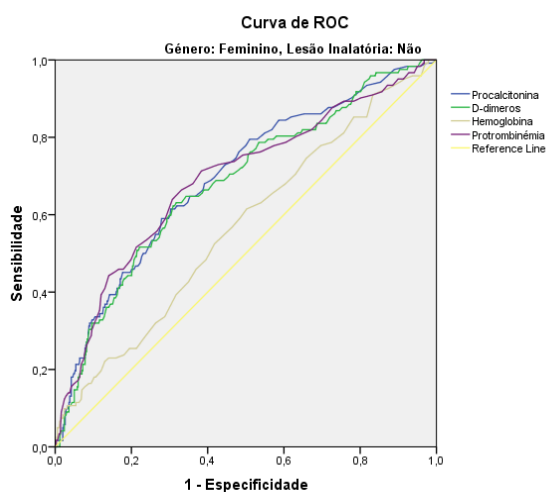


Figura 67. Curva ROC para mulheres sem lesão

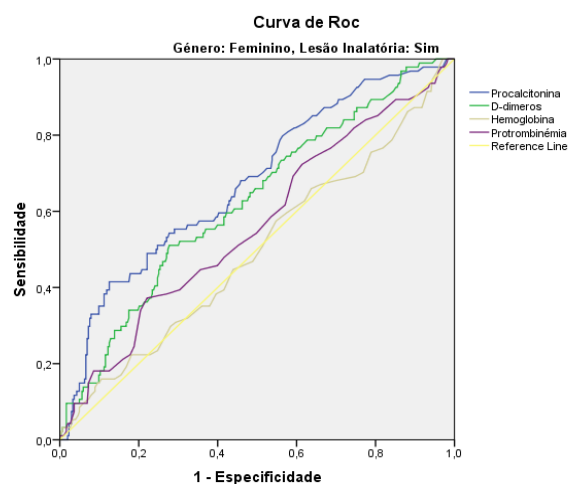


Figura 68. Curva ROC para mulheres com lesão

Tabela 33. Áreas da curva ROC por género e lesão inalatória

Área (IC) => ----- Biomarcador	Homens com lesão inalatória	Homens sem lesão inalatória	Mulheres com lesão inalatória	Mulheres sem lesão inalatória
PCT	<b>0,671</b> (0,622;0,720)	<b>0,732</b> (0,696;0,769)	<b>0,676</b> (0,613;0,738)	<b>0,695</b> (0,642;0,747)
Protrombinénia	<b>0,603</b> (0,550;0,656)	<b>0,671</b> (0,633;0,709)	<b>0,562</b> (0,495;0,630)	<b>0,691</b> (0,636;0,747)
D-Dímeros	<b>0,642</b> (0,591;0,693)	<b>0,659</b> (0,617;0,701)	<b>0,625</b> (0,561;0,689)	<b>0,681</b> (0,627;0,735)
Hemoglobina	<b>0,527</b> (0,471;0,583)	<b>0,436</b> (0,391;0,481)	<b>0,497</b> (0,428;0,566)	<b>0,568</b> (0,511;0,625)

A área abaixo da curva ROC para a PCT é superior aos restantes biomarcadores em todas as situações (apenas não se interseitam os IC no caso da PCT vs hemoglobina).

A tabela 34 resume os valores obtidos para uma especificidade de 75%.

*Tabela 34. Valor de corte por género e lesão inalatória com 75% de especificidade*

Género	Lesão inalatória	Valor de corte	Sensibilidade	Índice de Yoden
Masculino	Não	0,905	59%	0,34
	Sim	1,62	51%	0,26
Feminino	Não	0,565	52,5%	0,275
	Sim	1,16	51%	0,26

Os valores de corte variaram entre um valor de 0,565 e um valor de 1,62, o primeiro correspondendo ao género feminino sem lesão inalatória e o segundo para os homens com lesão.

Face ao valor máximo do índice de Yoden, os valores de corte encontrados também evidenciaram variações (ver tabela 35).

*Tabela 35. Valor de corte por género e lesão inalatória para máximo do índice de Yoden*

Género	Lesão inalatória	Valor de corte	Sensibilidade	Especificidade	Yoden máximo
Masculino	Não	0,695	69%	71%	0,40
	Sim	1,965	50%	80%	0,30
Feminino	Não	0,425	61,5%	70%	0,315
	Sim	3,52	41,5%	87,5%	0,29

### 7.11 Terapêutica Antimicrobiana

Foi avaliado o comportamento da PCT nos doentes em que foi administrada terapêutica antimicrobiana face àqueles em que isso não foi efetuado (tabela 36).

*Tabela 36. PCT e medicação*

PCT	Mediana dos doentes sem medicação	Mediana dos doentes com medicação	valor p	d de Cohen
<i>Máximo</i>	0,22	5,47	<0,001	0,519
<i>Mínimo</i>	0,07	0,1	0,046	0,367
<i>Mediana</i>	0,140	0,385	<0,001	0,255
<i>Média</i>	0,1420	0,9277	<0,001	0,040

As diferenças entre os dois grupos foram evidentes, mostrando que os doentes que tomaram antibióticos ou antifúngicos apresentavam valores mais elevados da PCT (figura 69), o que logo à partida seria expectável tendo em conta que a administração de antimicrobianos pressupõe uma

suspeita de infeção a qual, como tem vindo a ser confirmado, vai levar a um aumento dos níveis desse biomarcador.

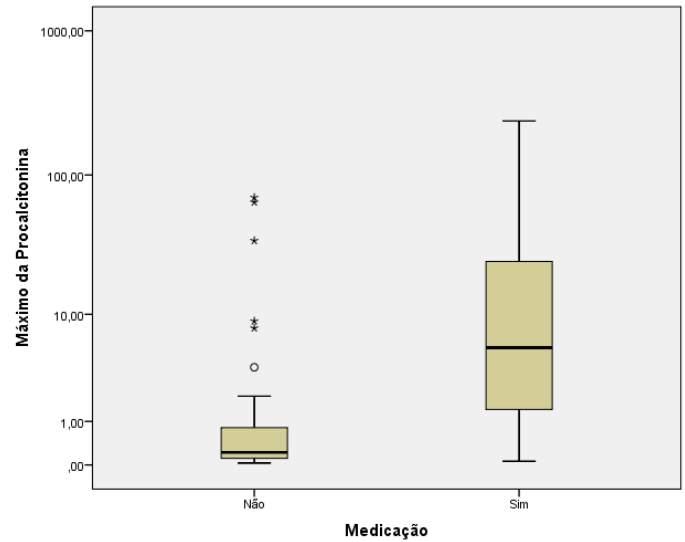


Figura 69. PCT com e sem medicação

Foi também analisada a relação entre a PCT e o número total de dias em que foram administrados antibióticos (tabela 37), ou antifúngicos (tabela 38), tendo-se comprovado a presença de uma razoável correlação para o valor do máximo, média e mediana da PCT.

**Resultados obtidos para os antibióticos:**

Tabela 37. PCT e dias sob antibióticos

PCT	valor p	Spearman
Máximo	<0,001	0,633
Mínimo	0,254	0,096
Mediana	<0,001	0,408
Média	<0,001	0,501

**Resultados obtidos para os antifúngicos:**

Tabela 38. PCT e dias sob antifúngicos

PCT	valor p	Spearman
Máximo	<0,001	0,604
Mínimo	0,048	0,165
Mediana	<0,001	0,445
Média	<0,001	0,518

## 7.12 Hemocultura

Tendo em conta que, apesar de todas as insuficiências atrás apontadas, as hemoculturas continuam ainda hoje a ser o *gold standard* para o diagnóstico definitivo de sepsis, foi pesquisada a existência de uma relação entre os valores de PCT e a positividade da hemocultura (ver tabela 39).

Tabela 39. PCT e hemocultura

PCT	Mediana para hemocultura negativa	Mediana para hemocultura positiva	valor p	d de Cohen
Máximo	0,62	8,25	<0,001	0,516
Mínimo	0,07	0,11	0,042	0,266
Mediana	0,160	0,435	<0,001	0,144
Média	0,3056	1,2127	<0,001	0,114

Os valores obtidos apontam para a existência de diferenças entre os dois grupos (embora com d de Cohen moderado a baixo), demonstrando inequivocamente que os indivíduos com hemocultura positiva apresentavam valores mais elevados da PCT, como se pode observar na figura 70 para o máximo da PCT.

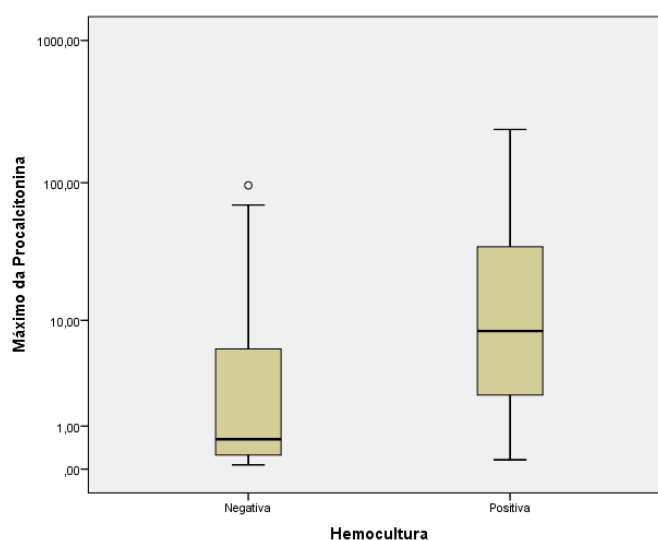


Figura 70. PCT com e sem hemocultura

Este estudo foi repetido tomando em conta separadamente cada uma das categorias escolhidas para agrupar os diferentes tipos de bactérias que se desenvolveram nas hemoculturas.

Tabela 40. PCT e estafilococo

PCT	Mediana para ausência de estafilococos	Mediana para presença de estafilococos	valor p	d de Cohen
Máximo	10,35	5,04	<0,001	0,228
Mínimo	0,18	0,09	0,042	0,440
Mediana	0,680	0,285	<0,001	0,705
Média	2,401	0,7784	<0,001	0,631

Na tabela 40 (e na figura 71 para o máximo da PCT), são expostas as diferenças estatisticamente significativas encontradas entre estes dois grupos. Os doentes com infeção por estafilococos apresentavam valores de PCT inferiores aos encontrados nas hemoculturas em que cresceram outros tipos de bactérias ou fungos, o que, como foi já referido, se pode dever a vários fatores nomeadamente a uma maior capacidade de resistência dos doentes na altura em que se verificam habitualmente as infeções por estafilococos, uma menor virulência relativa (não esquecer que este grupo inclui todos os estafilococos e não apenas os resistentes aos antibióticos) ou mesmo presença de simples colonização transitória da corrente sanguínea, e uma maior eficácia do tratamento antimicrobiano disponível.

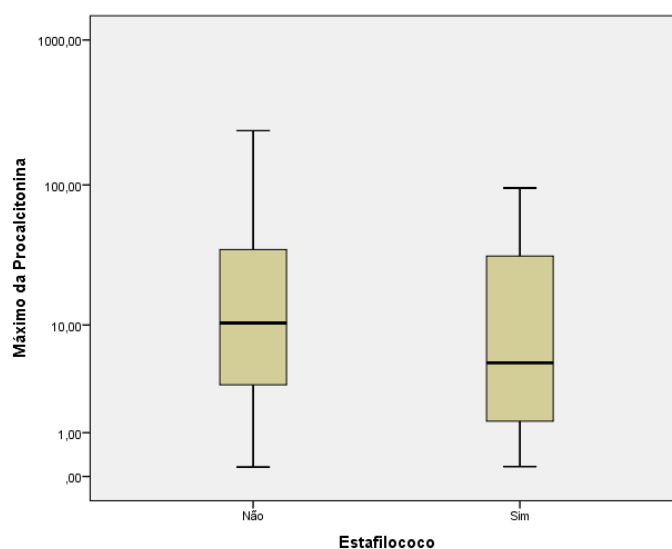


Figura 71. PCT para estafilococo

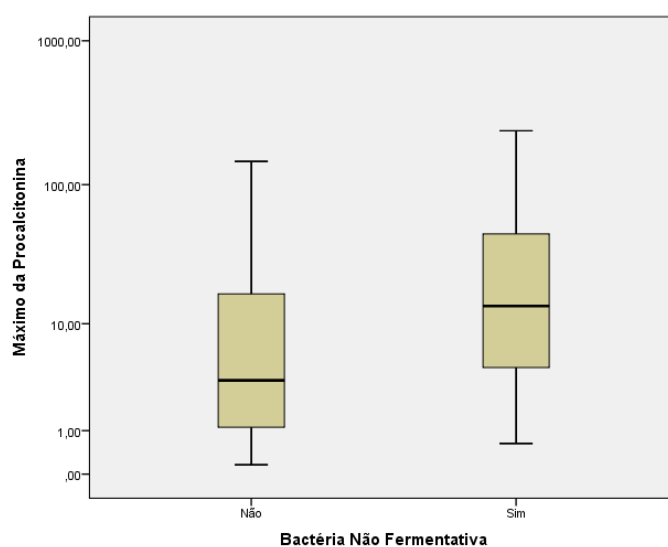
No que diz respeito aos bacilos Gram negativos não fermentativos, apenas a variável máximo da PCT demonstra uma diferença na PCT entre os doentes cuja infeção bacteriológica foi provocada por esses microrganismos e os outros. A tabela 41 ilustra o resultado do teste de Mann-Whitney e



a figura 72 as caixas de bigodes para o máximo da PCT nos casos de presença ou ausência de bacilo Gram negativo não fermentativo na hemocultura.

*Tabela 41. PCT e bacilo Gram negativo não fermentativo*

PCT	Mediana para ausência de bacilo Gram	Mediana para presença de bacilo Gram	valor p	d de Cohen
<i>Máximo</i>	3,460	13,855	0,007	0,349
<i>Mínimo</i>	0,120	0,105	0,552	0,242
<i>Mediana</i>	0,340	0,6125	0,192	0,080
<i>Média</i>	0,7246	1,4349	0,073	0,152



*Figura 72. PCT para bacilo Gram negativo não fermentativo*

Foi também analisado o caso das bactérias multirresistentes tomadas em conjunto, grupo que inclui quer bactérias Gram positivas, como os estafilococos, quer Gram negativas, como os bacilos não fermentativos, desde que demonstrem resistência à atividade de dois ou mais grupos de antibióticos (tabela 42 para o teste e figura 73 para as caixas de bigodes).

*Tabela 42. PCT e bactéria multirresistente*

PCT	Mediana para bactéria multirresistente	Mediana para bactéria multirresistente	valor p	d de Cohen
<i>Máximo</i>	3,965	16,700	0,002	0,501
<i>Mínimo</i>	0,105	0,120	0,513	0,253
<i>Mediana</i>	0,295	0,650	0,042	0,029
<i>Média</i>	0,7784	2,4010	0,015	0,243

Verificou-se neste grupo que, à exceção do mínimo, os valores da PCT para os doentes com hemoculturas em que se desenvolveram bactérias multirresistentes foram superiores aos restantes.

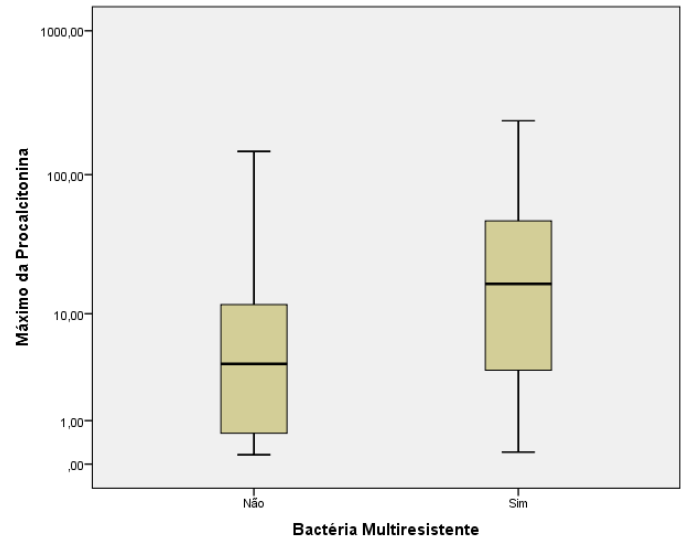


Figura 73. PCT para bactéria multirresistente

Nas três situações analisadas (estafilococos, bacilos Gram negativos e bactérias multirresistentes) os valores do d de Cohen mostraram uma força de efeito fraca a moderada.

### 7.13 Antecedentes Clínicos

Tentou-se averiguar como se comporta a PCT entre o grupo de doentes com antecedentes clínicos relevantes registados e os restantes (tabela 43 para o teste de Mann-Whitney e figura 74 para a caixa de bigodes do máximo da PCT).

Tabela 43. PCT e antecedentes clínicos

PCT	Mediana sem antecedentes	Mediana com antecedentes	valor p	d de Cohen
Máximo	2,235	3,965	0,179	0,232
Mínimo	0,08	0,12	0,058	0,123
Mediana	0,265	0,385	0,135	0,067
Média	0,5372	0,7675	0,191	0,039

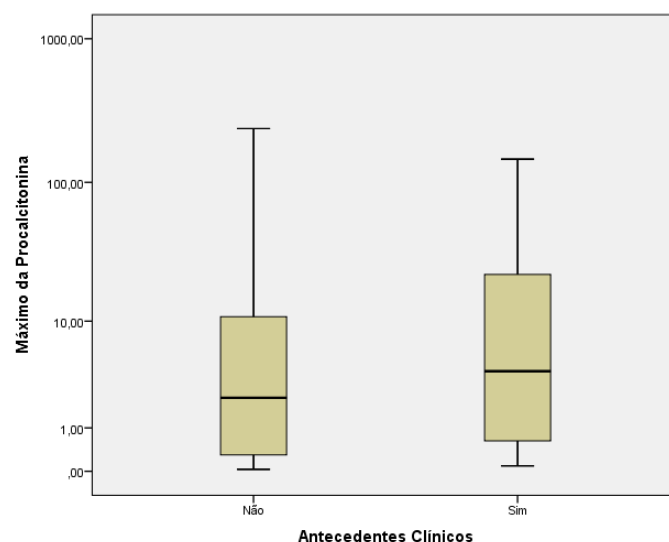


Figura 74. PCT e antecedentes clínicos

Não foram encontradas alterações significativas nos valores de PCT entre os doentes que apresentavam antecedentes clínicos relevantes e os restantes (com d de Cohen abaixo de 0,25).

Foram analisados ainda dois subgrupos, correspondendo aos doentes em que estavam presentes antecedentes de alcoolismo e/ou diabetes insulino-dependente, não se demonstrando, também aqui, a existência de quaisquer diferenças significativas nos valores de PCT obtidos. A tabela 44 mostra o resultado dos testes efetuados e nas figuras 75 e 76, são apresentadas as caixas de bigodes para o máximo da PCT de acordo com antecedentes de alcoolismo e diabetes.

Tabela 44. PCT e alcoolismo ou diabetes

PCT	valor p para o alcoolismo	d de Cohen para o alcoolismo	valor p para a diabetes	d de Cohen para a diabetes
<i>Máximo</i>	0,229	0,568	0,922	0,140
<i>Mínimo</i>	0,512	0,170	0,522	0,166
<i>Mediana</i>	0,869	0,212	0,982	0,181
<i>Média</i>	0,496	0,101	0,819	0,236

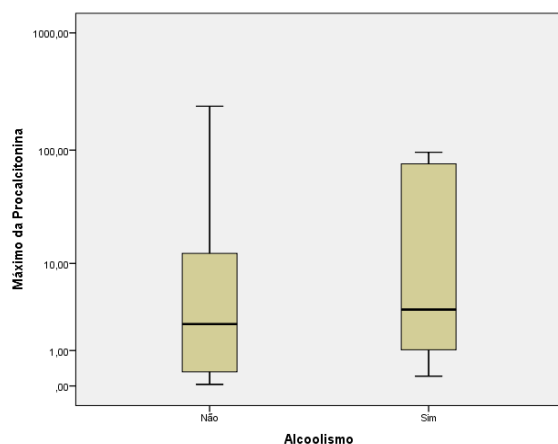


Figura 75. PCT e alcoolismo

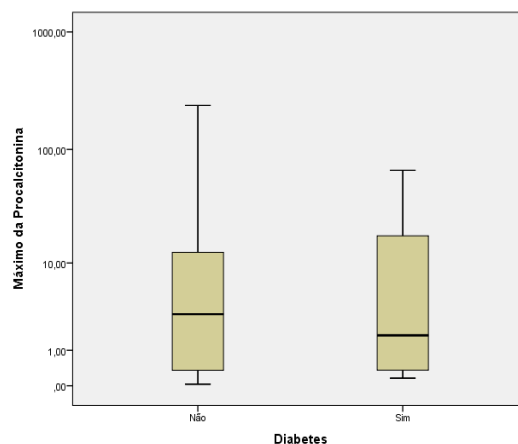


Figura 76. PCT e diabetes

## 7.14 Superfície Queimada/ABSI

Foi pesquisada a correlação dos valores de PCT com a percentagem de superfície corporal queimada e o ABSI (ver tabelas 45 e 46).

Tabela 45. PCT e superfície queimada

PCT e superfície corporal queimada	valor p	Spearman
<i>Máximo</i>	<0,001	0,467
<i>Mínimo</i>	0,001	0,286
<i>Mediana</i>	<0,001	0,456
<i>Média</i>	<0,001	0,484

Tabela 46. PCT e ABSI

PCT e ABSI	valor p	Spearman
<i>Máximo</i>	<0,001	0,616
<i>Mínimo</i>	<0,001	0,500
<i>Mediana</i>	<0,001	0,634
<i>Média</i>	<0,001	0,643

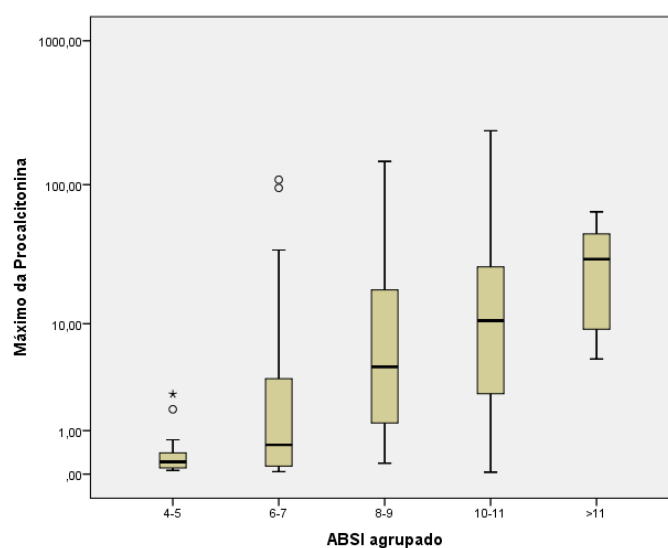
Verificou-se que o biomarcador apresentava uma correlação média positiva com a extensão de superfície corporal queimada e também com o valor do ABSI (com valores p próximos de zero e índices de Spearman próximos de 0,5).

Tendo em conta os resultados obtidos, foi feita uma tentativa de avaliação da variação da PCT em relação aos valores do ABSI, sendo estes agrupados de acordo com as categorias apresentadas na análise discreta das variáveis, mediante a utilização do teste de Kruskal-Wallis. Considerando subgrupos da amostra de acordo com as categorias do ABSI, obteve-se a tabela 47 com os

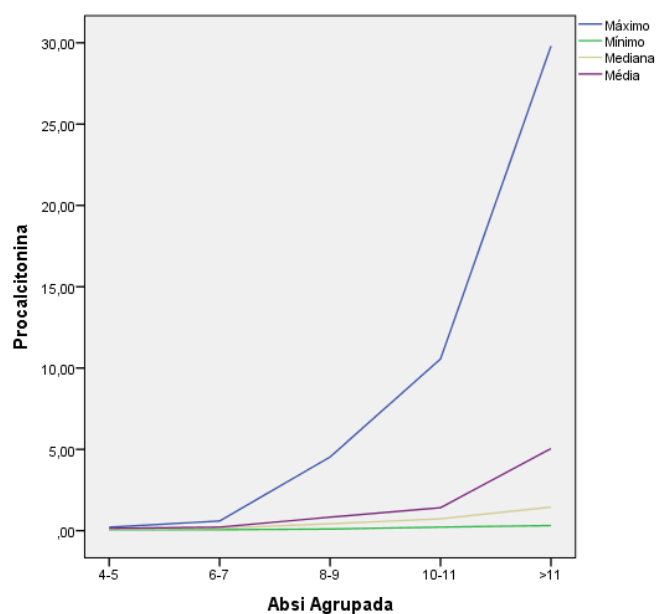
diferentes valores da PCT. Na figura 77, são apresentadas as caixas de bigodes para o máximo da PCT e, na figura 78, a evolução dos valores máximo, mínimo, média e mediana da PCT.

*Tabela 47. PCT e ABSI agrupado*

PCT	4-5	6-7	8-9	10-11	>=12	f de Cohen
Nº Indivíduos	20	36	53	25	10	
Máximo	0,215	0,595	4,530	10,560	29,800	0,303
Mínimo	0,055	0,060	0,100	0,220	0,315	0,295
Mediana	0,11	0,150	0,425	0,730	1,4475	0,306
Média	0,1410	0,2179	0,8322	1,4135	5,0470	0,358



*Figura 77. PCT e ABSI agrupado*



*Figura 78. Evolução das medianas da PCT por ABSI agrupado*

Observou-se que, para cada parâmetro estatístico da PCT, o valor p foi inferior a 0,001; o que vem comprovar a existência de diferenças significativas em relação aos diferentes grupos do ABSI, tendo-se demonstrado que os valores deste biomarcador aumentavam de acordo com os incrementos daquele índice (com f de Cohen moderado a forte).

### 7.15 ABSI Agrupado por Género e Lesão Inalatória

Foi realizada uma pesquisa de eventuais alterações que pudessem ocorrer nos testes efetuados em 7.14, quando se procedia à divisão da amostra em dois grupos diferentes: um com lesão inalatória e outro sem lesão.

Verificou-se que os doentes sem lesão inalatória apresentavam resultados semelhantes em ambas as situações, isto é, quanto maiores os níveis do ABSI, maiores eram os valores da PCT encontrados (com valores p próximos de zero como se pode observar na tabela 48).

Uma constatação de grande importância foi que na presença de lesão inalatória não foram verificadas diferenças significativas nos valores do biomarcador para os diversos escalões de ABSI, o que leva à conclusão de que neste grupo de doentes os valores da PCT são independentes do ABSI do doente (ver figuras 79 e 80 com caixas de bigodes, com e sem lesão inalatória).

Observaram-se diferenças relativas nos valores de f de Cohen entre os dois grupos, sendo maioritariamente superiores para o caso de ausência de lesão inalatória.

*Tabela 48. PCT e ABSI por lesão inalatória*

<b>PCT</b>	<b>valor p com lesão inalatória</b>	<b>valor p sem lesão inalatória</b>	<b>f de Cohen com lesão inalatória</b>	<b>f de Cohen sem lesão inalatória</b>
<i>Máximo</i>	0,146	<0,001	0,186	0,285
<i>Mínimo</i>	0,125	0,002	0,259	0,189
<i>Mediana</i>	0,058	<0,001	0,235	0,314
<i>Média</i>	0,132	<0,001	0,218	0,371

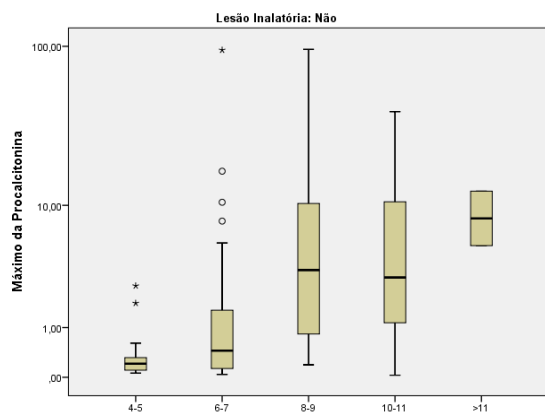


Figura 79. PCT e ABSI agrupada sem lesão inalatória

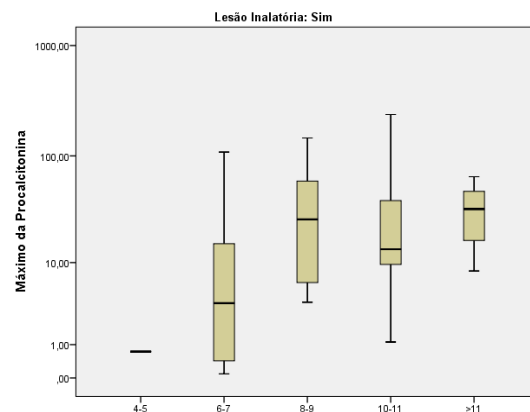


Figura 80. PCT e ABSI agrupada com lesão inalatória

No que diz respeito à influência do género, foi possível confirmar que independentemente do doente ser um homem ou uma mulher, os valores de PCT têm tendência para aumentar de acordo com o valor do ABSI. Na tabela 49 observaram-se valores claramente superiores para o f de Cohen das mulheres (ou seja maior força de efeito). Nas figuras 81 e 82 figuram as caixas de bigodes para homens e mulheres.

Tabela 49. PCT e ABSI por género

PCT	valor p para homens	valor p para mulheres	f de Cohen para homens	f de Cohen para mulheres
Máximo	<0,001	<0,001	0,238	0,440
Mínimo	0,006	0,002	0,241	0,674
Mediana	<0,001	<0,001	0,235	0,717
Média	<0,001	<0,001	0,324	0,684

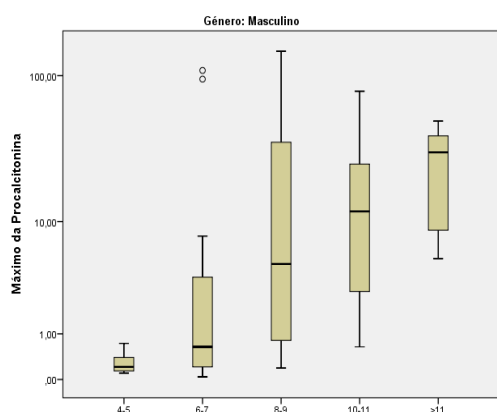


Figura 81. PCT e ABSI agrupada para homens

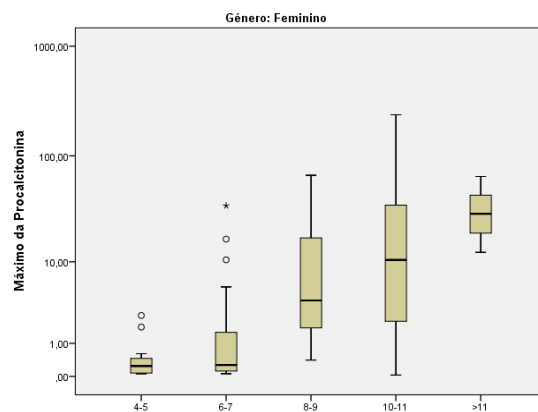


Figura 82. PCT e ABSI agrupada para mulheres





## 8. Conclusões

Nesta amostra de doentes, o estudo realizado no capítulo 6 para a variável óbito, permitiu obter os seguintes resultados:

- A taxa de mortalidade foi mais elevada nos doentes mais velhos;
- Quanto maior foi o valor do ABSI, maior foi a taxa de mortalidade correspondente;
- Os doentes com suspeita de sepsis (de acordo com a ABA) apresentavam maior probabilidade de falecer;
- Os doentes com lesão inalatória apresentavam uma taxa de mortalidade muito superior à dos restantes;
- Uma elevada percentagem dos doentes que faleceram não chegou a ser submetida a intervenções cirúrgicas;
- Os doentes que faleceram durante o tratamento apresentavam valores mais elevados da PCT.

Além da confirmação do valor da PCT como índice de prognóstico, a análise dos dados permitiu também colocar em evidência uma redução significativa na taxa de mortalidade verificada nos últimos dois anos, o que pode ser interpretado como um critério de qualidade do tratamento dispensado aos doentes internados na UQ do CHUC, tendo em conta que não houve uma alteração do *case-mix* no mesmo período em relação aos anos anteriores.

De todos os estudos descritos, efetuados para avaliar o comportamento da PCT como biomarcador de sepsis em diferentes contextos (capítulo 7), a análise estatística permite retirar algumas conclusões:

- A PCT não tem uma relação de dependência forte com nenhum dos outros biomarcadores testados;
- A PCT apresenta a maior área acima da diagonal na curva ROC, no que diz respeito à capacidade de diagnóstico da sepsis;
- Verificou-se uma subida da PCT após a realização de uma intervenção cirúrgica;
- Durante os três primeiros dias de internamento, não são observadas alterações significativas nos valores da PCT;
- Os doentes que sobreviveram apresentaram uma descida dos valores da PCT nos últimos dias de internamento, opostamente ao que se passou com os doentes falecidos;

- Os valores de PCT aumentaram claramente na presença de sepsis, diminuindo após o início da terapêutica antimicrobiana;
- Os doentes com lesão inalatória apresentaram valores de PCT muito mais elevados, independentemente do valor de ABSI;
- Os doentes que tiveram necessidade de instituição de terapêutica antibiótica e/ou antifúngicas apresentaram valores de PCT mais elevados que aqueles em que isso não se passou;
- Os doentes em cujas hemoculturas se verificou o crescimento de estafilococos (multirresistentes ou não aos antibióticos) apresentaram valores da PCT de ordem inferior aos restantes. Inversamente os casos em que houve crescimento de bactérias multirresistentes (quer Gram positivas quer Gram negativas) evidenciaram valores superiores da PCT em comparação com os restantes;
- Quanto maior foi o ABSI, maior foram os valores de PCT registados (com exceção dos doentes com lesão inalatória).

Da integração destas diversas constatações colhidas sobre a PCT numa amostra de doentes queimados (cuja dimensão pode ser considerada muito relevante, mesmo a nível mundial, se comparado com estudos publicados sobre o tema na literatura médica), fica implícita a validação da utilização dos níveis de PCT para o diagnóstico e monitorização da sepsis em doentes adultos com queimaduras extensas, superiores a 15% da superfície corporal.

Com os dados obtidos com este trabalho foram definidos valores de corte específicos para imediato do tratamento microbiano, mesmo na ausência de identificação microbiológica, devendo essa terapêutica ser adequada em termos farmacodinâmicos e farmacocinéticos e obrigatoriamente de-escalada após obtenção dos resultados das hemoculturas e dos testes de sensibilidade para os microrganismos encontrados, e interrompida logo que possível (assim que a imprescindível avaliação clínica e a diminuição dos valores de PCT para baixo do valor de corte confirme o controlo do processo séptico), minimizando os efeitos secundários, prevenindo o desenvolvimento de resistências e reduzindo os custos do tratamento. Tendo em vista esses objetivos, e partindo da análise estatística, podem, com segurança clínica, ser propostos basicamente quatro valores de corte para a PCT como biomarcador de sepsis, de acordo com o género e com a presença ou não de lesão inalatória associada:

- sexo feminino sem lesão inalatória 0,565;
- sexo feminino com lesão inalatória 1,16;

- sexo masculino sem lesão inalatória 0,905;
- sexo masculino com lesão inalatória 1,62.

Naturalmente a PCT, tal como qualquer outro biomarcador de infeção nunca deverá ser utilizada isoladamente, estando indicada a sua utilização apenas como ajuda, certamente valiosa, de uma decisão clínica mais informada e necessariamente mais abrangente, não podendo substituir-se ao juízo dos profissionais de saúde, últimos responsáveis pelo tratamento dos doentes.

O facto de a amostra ser de carácter retrospectivo impossibilitou uma recolha completa dos dados, nomeadamente nos registos diários dos diferentes biomarcadores. Como consequência a variável “suspeita de sepsis” que é definida à custa desses (e outros) valores diários terá ficado inevitavelmente incompleta, o que poderá explicar que as curvas ROC criadas apresentem valores de sensibilidade e especificidade inferiores a alguns outros estudos realizados sobre a PCT (Barati M, 2008), (Lavrentieva A P. S., 2012), (Lavrentieva A K. T., 2007). Seria necessária uma grelha mais “apertada” para a pesquisa de sinais de infeção sistémica nomeadamente no registo mais frequente de todos os biomarcadores envolvidos no diagnóstico de sepsis. Seria interessante averiguar quais os resultados obtidos no caso de serem incluídos no estudo todos os doentes internados na UQ durante o período em análise e não apenas aqueles com superfície corporal queimada superior a 15%.

No entanto, são escassas as publicações com amostras tão extensas como aquela que figura neste estudo e onde se tenham considerado os registos diários da PCT para obtenção de valores de corte. Normalmente, apenas é utilizada a média ou a mediana de todos os registos por doente. Ainda comparativamente aos restantes estudos, raramente é abordada a PCT em tantas situações distintas: antes e depois da cirurgia, nos primeiros/últimos dias de internamento, antes e depois do período de suspeita de sepsis, a sua relação com a mortalidade, curvas ROC, etc.. Também de salientar os novos estudos efetuados durante este relatório na comparação da PCT com diferentes características dos microrganismos detetados, com os antecedentes médicos, com valores agrupados do ABSI e, claro está, os referidos valores de corte por género e lesão inalatória.

Em termos estatísticos este estudo demarca-se pela diversidade de ferramentas utilizadas (gráficos, testes não paramétricos, índices de tamanho de efeito, curvas ROC, modelo logístico binário, coeficientes de correlação, etc.); pelo estudo descritivo pormenorizado que permite conhecer a realidade do doente queimado em Portugal e, claro está, pela adaptabilidade de um estudo estatístico numa situação real e dramática cuja finalidade é apoiar os profissionais de saúde a salvar

vidas (com a devida fundamentação científica). Ficam por realizar muitos outros testes, muitas outras análises e outras tantas conclusões (certamente que amostra o permitiria). Procurou-se com este relatório responder às questões mais relevantes abordadas em artigos/estudos semelhantes assim como ir ao encontro das inquietações de quem, na UQ, cuida diariamente do ser humano vítima de queimadura.

É ainda de referir que seria muito desejável empreender, num futuro próximo, um estudo prospetivo em que os registos das diferentes variáveis fossem garantidos diariamente aliado a um diagnóstico mais consistente da sepsis, obtido não só através dos critérios da ABA mas também de outros critérios que eventualmente se adequem aos doentes vítimas de queimaduras graves. Um estudo deste tipo iria permitir certamente que fossem ultrapassadas as dificuldades/obstáculos que surgiram ao longo deste trabalho.

## Bibliografia

- Appelgren P, B. V. (2002). A prospective study of infections in burn patients. *Burns*, 28:39-46.
- Assicot M, G. D. (1993). High serum procalcitonin in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341:515-518.
- Barati M, A. F. (2008). Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*, 34(6):770-774.
- Bargues L, C. Y. (2007). Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns*, 33(7):860-864.
- Becker M, S. R. (2010). Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *British Journal of Pharmacy*, 159(2):253-264.
- Boudma L, e. a. (2010). Use of PCT to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*, 375:463-474.
- Çakir Madenci O, Y. S. (2013). Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*, 40:664-669.
- Castelli GP, P. C. (2009). Procalcitonin a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Critical Care Medicine*, 37:1845-1849.
- Cohen. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (second edition)*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Forster NA, Z. M. (2011). 30 Years later - Does the ABSI need revision? *Burns*, 37:958-963.
- Greenhalgh DG, S. J. (2007). American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *Journal of Burn Care and Research*, 28(6):776-790.
- Heimburg D, S. W.-S. (1998). Procalcitonin - a sepsis parameter in severe injuries. *Burns*, 24:745-750.
- Jensen J, L. H. (2011). Procalcitonin- guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics to improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical Care Medicine*, 39(9):2048-2058.
- Karlsson S, H. M. (2014). Predicted value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care*, 14:R205.

- Kim HS, Y. H.-S.-H. (2012). Procalcitonin Levels within 48 hours after burn injury as a prognostic factor. *Annals of Clinical and Laboratorial Science*, 42(1):57-64.
- Kollef MH, F. V. (2001). Antibiotic resistance in the Intensive Care Unit. *Annals of Internal Medicine*, 134:298-314.
- Kramer GC. (2012). *Pathophysiology of burn shock and burn oedema. In total burn care.* Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Lavrentieva A, K. T. (2007). Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis. *Burns*, 33(2):189-194.
- Lavrentieva A, P. S. (2012). PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. *Burns*, 38(3):356-363.
- Mann E, W. G. (2011). Use of Procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of literature. *Burns*, 37:549-558.
- Marin G, M. D. (2003). The Epidemiology of Sepsis in the Unites States form 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348:1546-1554.
- Pereira CT, B. R. (2006). Age-dependent differences in survival after severe burns: a unicentric review of 1,674 patients and 179 autopsies over 15 years. *Journal of the American College of Surgeons*, 202(3):536-548.
- Ren H, L. Y. (2015). Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: A meta-analysis. *Burns*, 41:502-509.
- Riedel S, M. J. (2011). Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *American Journal of Clinical Pathology*, 135:182-189.
- Sachse C, M. H. (1999). Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 20:354-350.
- Schueltz P, W. M.-C. (2010). Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Critical Care*, 14(106):1-14.
- Seoane L, P. S. (2014). Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns*, 40(2):223-229.

- Shapiro N, T. S. (2009). A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Critical Care Medicine*, 37(1):96-104.
- Shelby J, M. S. (1987). In vivo monitoring of postburn immune response. *Molecular Biology Reports*, 27:213-216.
- Sheppard NN, H.-G. S. (2011). Prognostic scoring systems in burns: A review. *Burns*, 37:1288-1295.
- Shires GT. (1990). Evolution of trauma and trauma research. *Trauma*, 30S:107-115.
- Simon L, G. F.-L. (2004). Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 39: 206-217.
- Tahir SM, M. A. (2009). Prediction of Mortality After Major Burn: Physiological vs Biochemical Measures. *Wounds*, 21(7):177-182.
- Uzzan B, C. R. (2006). Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critical ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 34(7):1996-2003.